

BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU MERCREDI 14 JUIN 1933

PRÉSIDENTE DE M. ROUBAUD, VICE-PRÉSIDENT

Présentation de Documents

M. MARCHOUX. — J'ai l'honneur de déposer sur le bureau de la Société les comptes rendus du premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne qui s'est tenu à Marseille en septembre dernier. Ces comptes rendus paraissent assez vite, mais ont nécessité de la part de notre collègue M. le docteur BROQUET qui en surveille la publication un travail considérable qu'il a accompli avec sa conscience habituelle. Il lui a fallu collationner tous les manuscrits, en faire compléter quelques-uns par leurs auteurs, remettre en langage clair certains autres qui avaient été écrits en Français par des savants qui en possédaient mal la langue, enfin, corriger toutes les épreuves françaises et anglaises et emprunter pour les italiennes et les espagnols le concours obligeant de MM. SALIMBENI et SAENZ.

La copie ayant été remise en décembre, le trésorier éditeur le docteur GEORGES BAILLIÈRE a réussi à produire, en 6 mois, les deux beaux volumes que je remets à la Société et qui comprennent plus de 1.500 pages d'impression.

L'ensemble comprend un faisceau de documents que tous ceux qui s'occupent d'hygiène tropicale et subtropicale auront le plus grand intérêt à consulter.

Communications

Pestis levissima,

Par MARCEL LEGER.

La communication présentée lors de la dernière séance de notre Société par A. SICÉ attire de nouveau l'attention sur le rôle, au point de vue épidémiologique, des individus qui se sont infectés par les bacilles de YERSIN tout en continuant à jouir, apparemment, d'une excellente santé.

Certes, un examen très complet révèle dans ces cas la présence de micro-ganglions. Mais ceux-ci ne sont ni enflammés, ni douloureux à la pression ou spontanément, ni accompagnés d'une élévation thermique. Ils ne sont même pas cliniquement hypertrophiés, puisque, dans les milieux indigènes noirs ou jaunes, on en trouve de pareils chez des individus considérés comme normaux. Ces porteurs de micro-ganglions ne se présentent pas au médecin et ce n'est qu'à l'occasion de recherches systématiques qu'on les reconnaît hébergeant des bacilles pesteux.

Nous avons avec A. BAURY, en 1922, signalé le fait au Sénégal. Dans le lazaret extra-urbain de Dakar se trouvaient en observation, lors de notre visite, une trentaine de noirs qui, les jours précédents, avaient cohabité avec des personnes reconnues pesteuses. La ponction de ganglions minuscules de la région inguinale fut pratiquée chez dix d'entre eux. Trois fois, le suc ganglionnaire contenait des bacilles pesteux dont l'identification fut établie tant à Dakar qu'à l'Institut Pasteur de Paris : les germes avaient une virulence entière.

A de tels sujets nous avons appliqué l'appellation, courante en épidémiologie depuis le début du siècle, de *porteurs sains*, voulant surtout marquer qu'ils échappaient à l'investigation des médecins.

Peut-on nier absolument qu'un porteur sain de bacilles d'EBERTH n'ait pas eu, dans les jours ou semaines qui précèdent sa reconnaissance, un état gastro-intestinal avec légère pyrexie ? Chez le porteur sain de vibrions cholériques, l'interrogatoire ne permettrait-il pas de retrouver un malaise antérieur avec dépression et diarrhée insinifiante ? Le porteur sain de bacilles diphtériques n'a-t-il pas constamment, comme paraît bien l'admettre DORTER, une rhinopharyngite bénigne plus ou moins passagère, en l'absence de signes

de méningite? Pour la peste, nous pensons qu'il peut et qu'il doit y avoir de tout petits signes d'infection passant inaperçus.

Il y a toutefois une démarcation à établir entre les sujets qui sont atteints de peste mitigée ou *Pestis minor* et les sujets que nous avons appelés *porteurs sains*, et après nous, JOHANNIDES (1927), NIKANOROFF (1927), GAYSKY (1930), P. DURAND (1931).

Les premiers ont une infection bénigne, à évolution masquée, et anodine le plus généralement; le clinicien a son attention attirée sur les symptômes frustes présentés, surtout en période épidémique, et il fait confirmer son diagnostic hésitant par le laboratoire. Les seconds, au contraire, entrant dans le cadre des pesteux sans symptômes cliniques de ILVENTO et MAZZITELLI (1914), ne peuvent être reconnus par l'examen du praticien le plus consciencieux. Le laboratoire seul fixe le diagnostic, le plus souvent au cours de recherches systématiques faites dans un groupement d'individus exposés à la contagion.

On pourrait dire qu'il s'agit de *peste latente*, par analogie à la lèpre latente, telle que MARCHOUX et ses élèves, en particulier LEBEUF, SOREL, COUVY, l'ont définie il y a une vingtaine d'années : les personnes vivant en milieu d'endémicité lépreuse, en contact avec les infectés, donnent asile dans leurs ganglions en apparence normaux à des bacilles de HANSEN. Les lépreux latents échappent aux médecins; les microbiologistes les dépistent par la ponction ganglionnaire. En milieu indigène, presque tous les voisins de lépreux ont des ganglions comme les non-voisins; seuls quelques-uns des premiers sont infectés tout en ne le paraissant pas.

Mais le mot « latent » appliqué à la peste (et peut-être pareil reproche pourrait-il être fait pour la lèpre) peut prêter à interprétation différente. Certes « latent » (je transcris la définition du dictionnaire) « se dit des maladies lorsqu'elles n'offrent aucun symptôme apparent ». Cependant, en langage médical épidémiologique, la latence d'une infection (le mot latence ne se trouve pas dans le dictionnaire) est une période d'accalmie entre la période d'une épidémie nettement reconnue et la réapparition au bout de quelques semaines, mois ou années, de manifestations évolutives.

Revenons à la peste et aux localisations ganglionnaires qui ne réagissent pas de façon apparente. SICÉ propose le terme de *porteurs d'une réaction locale silencieuse*. Nous sommes d'accord avec notre collègue et ami sur le fait lui-même. Cependant nous pensons qu'il conviendrait de créer pour ces cas un terme particulier, et nous proposons celui de *Pestis levissima*. Ce terme a l'avantage d'être distinct de *Pestis minor*, peste mitigée ou prolongée de certains

auteurs, et aussi de laisser sous-entendue, puisqu'il s'agit de peste, la nécessité de s'en occuper au point de vue épidémiologique. Comme l'a indiqué P. DURAND, sous l'influence d'une maladie qui diminue la résistance organique de l'individu, les bacilles, dans *Pestis levissima*, restés plus ou moins longtemps en sommeil, ne sont pas dépourvus d'activité et peuvent revêtir à un moment donné le caractère évolutif.

Pestis levissima est-elle fréquente? Rien ne s'oppose à cette conception. Le hasard nous a fait en rencontrer trois, chez dix des Noirs de Dakar examinés qui avaient été en contact avec des pesteux. Je dis le hasard, car, tous les ganglions n'étant pas infectés, nous aurions pu ponctionner des ganglions sains et ne pas les dépister. De même, chez les lépreux latents ce n'est pas toujours le premier ganglion ponctionné, quoique choisi parce que le plus développé, qui permet le diagnostic bactérioscopique.

Si l'on admet la fréquence de *Pestis levissima* on éclaire un problème qui se pose pour diverses maladies infectieuses et par conséquent pour la peste également.

D'après LEREBoullet et JOANNON, la réceptivité humaine n'est que relative vis-à-vis de certaines maladies infectieuses, par exemple diphthérie, poliomyélite, rhumatisme articulaire aigu, fièvre typhoïde, coqueluche, tuberculose (dans les infections à réceptivité entière ils placent rougeole, variole, syphilis). Il se produit, disent-ils, une *immunisation spontanée occulte*. Cette immunisation purement biologique implique l'idée d'une *réceptivité partielle* des individus exposés. Les contaminations n'atteignant pas le « seuil de réceptivité » n'engendrent pas la maladie ; et les infections liminaires, qui passent inaperçues, rendent malaisé dans la suite le développement du germe infectieux. Seules les contaminations massives permettent l'infection.

On s'explique ainsi que les épidémies deviennent plus limitées, épargnant un grand nombre d'individus qui auraient dû contracter le mal et qui ne le contractent pas.

Pestis levissima entre dans le cadre de ces infections liminaires, insuffisantes pour produire une maladie décelable par la clinique, quand des conditions défavorables n'ont pas abaissé le seuil de réceptivité : froid, surmenage, sous-alimentation, maladies intercurrentes.

Grâce à *Pestis levissima*, et grâce aux mesures prises pour exhausser le seuil de réceptivité (vaccination, amélioration de l'alimentation des indigènes, etc.) on peut espérer que, dans certains pays, les épidémies de peste deviendront de moins en moins graves et de moins en moins fréquentes.

Note préliminaire sur l'emploi du lipo-antigène
dans le traitement de la tuberculose,

Par L. LAMBERT.

Au mois de mars 1932, nous vous avons fait connaître ici-même, combien sombre était l'avenir des tuberculeux indigènes que nous avons pu observer dans le courant de l'année 1931 ; nous indiquions l'évolution certainement fatale de la maladie, évolution que ne pouvait enrayer aucun des moyens que nous avions à notre disposition.

Si, depuis cette date, le nombre des cas de tuberculose n'a pas diminué (nous en avons, à quelques unités près, le même nombre pour une même période), nous croyons cependant qu'une nouvelle thérapeutique nous permet d'être moins pessimiste, un léger espoir sinon de guérison complète, tout au moins de grande amélioration est permis pour les malades dont les lésions ont été dépistées assez tôt.

Depuis plus d'un an, nous avons employé chez tous nos tuberculeux, une nouvelle préparation de l'antigène méthylique de NÈGRE et BOQUET, qui a été mise à notre disposition par son auteur le docteur PONS, nous voulons parler de la solution dans l'huile de cet antigène.

En ampoule de 5 ou 10 cm³, l'antigène lipoïde est d'un emploi facile, l'injection sous-cutanée, peu douloureuse, est très bien acceptée, et dans la presque totalité des cas n'est suivie d'aucune réaction locale ni générale.

Nous avons traité, à la date du 15 avril, 97 malades. Il serait trop long de vous présenter en détail toutes ces observations mais nous croyons intéressant de vous rapporter dès à présent les résultats obtenus.

Nous considérons deux groupes de malades, suivant qu'ils sont atteints de :

1° Tuberculoses pulmonaires, simples, ou compliquées de lésions de polysérite, arrivées à une période très avancée de leur évolution, avec émission de très nombreux bacilles de KOCH [55 malades] ou de :

2° Tuberculoses pulmonaires cliniques, confirmées par l'examen radioscopique, ou lésions de polysérites tuberculeuses au début avec atteinte d'une seule séreuse, plèvre ou péritoine. Bacilloscopie toujours négative [42 malades].

La sensibilité du sujet est recherchée à l'aide de faibles doses

d'antigène lipoïde : 5 cm³ au plus ; si aucune réaction n'est observée, de plus fortes doses sont injectées et la cure s'établit ainsi progressivement, sans jamais dépasser plus de 10 cm³ en une fois, et 20 cm³ par semaine.

Malades du premier groupe. — Quatorze malades du premier groupe ont présenté, à la suite des premières injections et dans les 12 h. qui suivent, une forte réaction, la température s'élevant de 1°5 à 2°. Le traitement n'a pas été poursuivi.

Pour les 41 sujets traités pendant un temps assez long, allant de 5 semaines à 3 mois, 9 n'ont présenté aucune amélioration, les 33 restants ont par contre nettement bénéficié de cette thérapeutique. Chez tous, en effet, on observe, au bout de 4 ou 5 injections d'antigène une reprise de poids qui peut atteindre jusqu'à 1 kg. par semaine (en moyenne 600 g.), la toux diminue d'intensité, le sommeil devient meilleur, les oscillations thermiques diminuent d'amplitude, le malade est dans un état euphorique qu'il ne connaissait plus depuis longtemps.

Deux observations méritent d'être rapportées avec plus de détails :

1° M... B., planton, dont l'atteinte tuberculeuse remonte à plus de 2 ans, est hospitalisé le 9 juin 1932 parce que à cette date les examens de laboratoire mettent en évidence de nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

A l'examen radiographique : obscurité totale des 2 sommets, sinus costo-diaphragmatiques bloqués, pommelure du poumon gauche. La température oscille entre 37°5 et 39°.

Le malade est très amaigri, d'une taille normale il ne pèse que 41 kg.

Le traitement est commencé le 10 juin et, bien supporté, est poursuivi à la dose de 10 cm³ d'antigène lipoïde tous les 8 jours, jusqu'à la date du 15 août (soit en tout 10 injections).

Dès la première injection la température baisse et se stabilise bientôt aux environs de 37°, l'élévation thermique vespérale n'étant jamais supérieure à 5 ou 6/10^e de degré.

Le 5 juillet, l'examen bactériologique des crachats ne permet plus de voir que 1 ou 2 bacilles de Koch par champ.

Le 10 août, bacilloscopie négative.

A cette même date le poids de notre malade est remonté à 46 kg. 100 soit une augmentation de 5 kg. en 2 mois.

M... B. quitte l'hôpital en congé de convalescence. Revenu le 1^{er} mars M... B. qui avait abandonné tout traitement a vu son état s'aggraver ; son poids, de nouveau diminué, n'est plus que de 32 kg. Les bacilles de Koch se retrouvent dans les crachats, mais en très petites quantités. La température oscille autour de 38°.

Dès le 2 mars, le traitement est repris à raison d'une ampoule de 2 cm³ de lipo-antigène par semaine. Au 15 avril, la bacilloscopie est de nouveau négative ; plus d'élévation thermique marquée au-dessus de 37°5. M... se sent à nouveau en meilleur état, sa courbe de poids remonte lentement.

2° M. S..., jeune étudiant ouoloff de 20 ans. M. S... vient de passer avec succès à Dakar ses 2 baccalauréats et se prépare à aller en France afin de poursuivre ses études.

Mais depuis quelques mois il se sent très fatigué, il a maigri considérablement et craint de ne pouvoir fournir l'effort nécessaire pour l'obtention de nouveaux diplômes.

Il a eu une hémoptysie depuis peu.

A son entrée à l'hôpital le 7 septembre 1932, nous constatons que la tuberculose a déjà fait de grands ravages. Le poumon gauche est très atteint. Obscurité complète du sommet, caverne dans la région sous-claviculaire. Fièvre élevée aux environs de 39°. Bacilloscopie fortement positive. Poids 44 kg. 200.

Le traitement à l'antigène lipoïde est institué aussitôt et dès ce jour l'état de M. S... va aller en s'améliorant. Lorsqu'il quitte l'Hôpital le 5 novembre, il ne tousse presque plus, l'appétit est devenu normal, le poids est augmenté de 3 kg. 500. Les bacilles de Koch sont devenus très rares dans les crachats, tout mouvement fébrile a complètement disparu.

S... est en ce moment à Saint-Louis où le traitement a pu être continué. Nous savons que son état général s'est encore grandement amélioré.

Malades du deuxième groupe. — Tous ont parfaitement supporté le traitement. Nous n'avons jamais observé de réaction après les injections d'antigène et nous croyons pouvoir dire que tous aussi ont bénéficié sans nul doute de cette thérapeutique.

A. Dans 28 cas de bronchite chronique d'origine tuberculeuse avec obscurité respiratoire, matité des sommets, expectoration mucopurulente, amaigrissement rapide, nous voyons toujours l'état général s'améliorer rapidement, le poids augmente, la toux diminue, tous les signes physiques d'imprégnation tuberculeuse disparaissent en quelques semaines.

OBSERVATION. — K... M., homme de 47 ans, hospitalisé le 2 février 1932 pour bronchite chronique.

A son entrée K... M. présente une matité des 2 sommets avec râles très fins à l'auscultation. Mauvais état général. Toux fréquente, sèche. Amaigrissement marqué. Fièvre vespérale. Poids 54 kg. 100. Expectoration mucopurulente. Bacilloscopie négative.

K... M. reçoit à l'hôpital 10 injections de 10 cm³ de lipo-antigène, et à la suite de ce traitement nous pouvons constater que tous les signes de condensation pulmonaire ont disparu; plus d'élévation thermique vespérale, K... M. ne tousse plus et pèse 57 kg. 400.

Deux autres malades de cette catégorie n'ayant pas accepté de rester longtemps à l'Hôpital ont été suivis et soignés en ville par Mlle MOYNE, Infirmière-Visiteuse. Tous deux ont signalé une grande amélioration et une reprise très nette de poids.

B. Dans 11 cas de polysérites au début, avec atteinte de la plèvre seule, il ne semble pas que des injections d'antigène aident

à la résorption du liquide, mais ce dernier une fois disparu, les signes de pachypleurite ne persistent que peu de temps, l'obscurité respiratoire s'atténue très vite, la température revient à la normale et le malade recouvre très tôt appétit et poids.

OBSERVATION. — A. D..., jeune femme de 20 ans, entre à l'Hôpital le 6 mars 1933 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche. Signes de condensations aux 2 sommets. Température oscillant entre 38° et 39°. Amaigrissement marqué, poids 42 kg. Bacilloscopie négative.

Une ponction nous permet de retirer 700 cm³ de liquide citrin, ne contenant aucun germe microbiën.

A. D... reçoit une injection d'antigène lipoïde le 10 mars, puis le 17 mars. L'épanchement s'est reformé et une nouvelle ponction est nécessaire, mais sera la dernière.

Les injections d'antigène sont faites tous les 8 jours, les examens radiologiques successifs nous montrent à partir du 20 mars que nous n'avons plus qu'un léger degré de pachypleurite. Tous les signes cliniques disparaissent rapidement et le 10 avril A. D... quitte l'hôpital ayant reçu 70 cm³ d'antigène, avec un poumon gauche entièrement libéré, un très bon état général et une augmentation de poids de 6 kg.

Dans trois cas seulement de polysérite pleuro-péritonéale nous n'avons obtenu qu'une amélioration de l'état général des malades, sans modification des lésions tuberculeuses.

CONCLUSIONS

Il semble donc qu'après 14 mois d'application de cette thérapeutique nous pouvions conclure que :

1° L'antigène lipoïde est parfaitement bien supporté par la grande majorité des tuberculeux et n'entraîne de réactions que dans les cas où les premières injections sont pratiquées à la période terminale de la maladie ;

2° Les résultats sont d'autant plus favorables que le traitement est entrepris plus tôt.

3° Même dans les cas où l'antigène ne peut arrêter l'évolution de l'affection, on peut le considérer comme un traitement symptomatique de choix.

Son emploi amène toujours une certaine amélioration et nous devons nous estimer heureux, devant un malade que nous ne pouvons guérir, de lui procurer au moins quelque bien être.

Travail de l'Hôpital Indigène de Dakar.

A propos de la cholestérolémie chez les lépreux,

Par G. GIRARD.

Dans notre récente communication (ce *Bull.*, mai 1933, p. 702) nous avons omis de faire allusion à un article de A. MARRAS, paru dans les *Archiv. d. Biologia*, avril 1929, p. 3 et analysé dans le *Bull. de l'Off. Int. d'Hyg. Publ.*, 1930, p. 1388, sur « les variations du taux de la cholestérinémie dans le sang des lépreux ». Nous tenons d'autant plus à combler cette lacune que nos conclusions confirment pleinement celles de l'auteur dont nous ignorions le travail.

A. MARRAS rapporte, en effet, que le taux du cholestérol sanguin est généralement diminué dans la lèpre tubéreuse et normal dans la lèpre anesthésique.

Sur les oscillations observées au cours de l'évolution de la lèpre, l'auteur a constaté que la teneur en cholestérol diminue quand le mal progresse et s'élève au contraire dans les périodes d'amélioration, en particulier sous l'influence des traitements à base d'huile de Chaulmoogra.

Nous n'avons pas fait de recherches dans cette voie et n'avons donc pas de raison de ne pas souscrire à l'opinion de A. MARRAS. Notre expérience nous autorise cependant à écrire qu'il est possible de faire croître le taux du cholestérol dans le sérum des lépreux par un traitement prolongé avec le chlorhydrate de choline (méthode de CARLES et LEURET, appliquée par eux aux tuberculeux), sans modifier en rien le cours de l'évolution de la lèpre.

Cinq lépreux avancés, dont 3 reçurent 60 piqûres de biocholine et deux seulement 25, n'en retirèrent aucun bénéfice. Nous eûmes plutôt l'impression d'avoir donné un coup de fouet à leur affection, malgré que le taux du cholestérol sanguin se soit élevé chez 4 d'entre eux de 10 à 20 cg.

Observation d'un cas de lèpre

traité par le savon total de Krebao,

Par SOUCHARD et ROTON.

Nous rapportons dans cette note l'observation d'une lépreuse traitée par le savon total de Krébao (chaulmoogra), préparé à l'Institut Pasteur de Saïgon suivant la technique préconisée par BOEZ,

GUILLERM et MARNEFFE en 1930. Les résultats très encourageants, obtenus par ces auteurs sur quelques lépreux traités avec ce médicament et qui ont fait l'objet de publications antérieures, nous ont incités à poursuivre l'étude de son action dans la lèpre.

L'observation que nous rapportons est la première d'une série que nous nous proposons de publier incessamment.

OBSERVATION CLINIQUE. — Il s'agit d'une dame E..., âgée de 43 ans, venue de France au Siam en 1914 ; pendant son séjour de 13 ans dans ce pays, elle se trouva en contact prolongé avec une autre Européenne, atteinte de lèpre mais dont le diagnostic ne fut fait qu'à la période ultime. Après une typhoïde grave en 1923, elle vint en Cochinchine où elle contracta la dysenterie et dut être rapatriée en 1930. Son séjour en France dura 18 mois et c'est dans cet intervalle qu'apparurent les premiers symptômes de lèpre.

Ces premiers signes de la maladie furent remarqués par la malade elle-même en décembre 1930 à la jambe droite d'abord, puis symétriquement à la jambe gauche sous forme de taches érythémateuses de la largeur d'une petite paume. D'autres taches semblables apparurent successivement aux avant-bras, à la face dorsale des pieds, puis sur les doigts des mains et enfin au visage. En juillet 1931 des signes de névrite cubitale apparurent aux 4^e et 5^e doigts de la main gauche, sous forme d'insensibilité et de diminution de force constatée par la malade. Quoi qu'il en soit, elle fut de nouveau envoyée en Cochinchine, où elle arriva au début de décembre 1931. Le diagnostic fut fait, dès les premiers jours, à la vue des larges papules cuivrées s'étendant symétriquement aux quatre membres et à la face, ainsi qu'à la constatation d'une névrite moniliforme des deux cubitaux, de l'anesthésie des deux derniers doigts de la main gauche, d'un début de paralysie des interosseux gauches et de l'effacement de l'éminence hypothénar du même côté.

Après absorption d'une solution d'iodure de potassium par la malade, des examens de laboratoire furent pratiqués : recherche du bacille de HANSEN dans le mucus nasal et au niveau d'un des éléments papuleux de la face. Les uns et les autres furent négatifs. A ce moment, Mme E..., complètement atterrée par un diagnostic qu'elle redoutait, demanda à rentrer en France. Il ne nous fut pas possible de pratiquer d'autres examens sur elle. Il nous fallut un mois de diplomatie et de persuasion pour la décider à se faire traiter sur place.

Le traitement par les savons de Krébaï put être commencé en fin février 1932. Pendant les mois de mars, avril et mai, la malade absorba régulièrement *per os* et à doses progressives de 4 à 16 comprimés de 0 cg. 25 de savon par jour au moment des repas. Repos en juin. C'est à ce moment que nous avons commencé à constater objectivement une amélioration dans son état, mais bien avant cette constatation la malade avait signalé une diminution des troubles subjectifs, dont elle souffrait : fourmillements, hypoesthésie, tension pénible au niveau des lésions, respiration nasale difficile, asthénie. Reprise du traitement en juillet pour une période de trois mois suivant le même rythme. Repos en octobre et de nouveau reprise du traitement pour trois mois.

Examinée en fin janvier, la malade ne présente plus l'aspect d'une lépreuse. De toutes les lésions cutanées, une seule subsiste à peine visible au menton sous forme d'une macule colorée en rose pâle. On ne sent

plus les nerfs cubitaux. Les doigts de la main gauche ont retrouvé leur sensibilité, à peine y décèle-t-on une légère hypoesthésie. Les interosseux ont repris leur volume et leur tonicité normale, les mouvements de préhension ont retrouvé à peu près leur puissance. L'état général est meilleur, le moral est bon, soutenu par l'espérance d'une guérison possible et d'un retour à la vie normale.

Le traitement fut assez pénible à supporter, surtout au début, du fait des troubles digestifs provoqués par les savons : nausées intermittentes avec de temps à autre quelques vomissements post-prandiaux, diarrhée légère facilement combattue par l'opium. Mais à aucun moment, ces troubles, qui se sont atténués par accoutumance, n'ont obligé notre malade à interrompre le traitement.

Bien que le diagnostic de lèpre n'ait pu être bactériologiquement confirmé dans le cas que nous relatons, les symptômes observés ont été d'une telle netteté qu'ils ne laissent aucun doute sur la nature du mal en cause. Une seule recherche négative de bacille de Hansen ne permet pas d'ailleurs d'éliminer le diagnostic de lèpre et il est fort vraisemblable que si nous avions pu renouveler nos examens nous aurions mis en évidence le germe pathogène.

Les résultats obtenus par le traitement au savon de Krébaou ont dépassé nos espérances. Nous ne pouvons pas affirmer que cette malade est guérie, mais le blanchiment, que nous avons observé, indique une action indéniable du médicament contre la maladie. Les régressions spontanées, qui ont été signalées dans la lèpre, ne sont jamais aussi marquées que celle dont nous venons de relater l'observation.

Cependant nous ne voulons pas déduire de ce beau résultat que ce médicament aura chez tous les malades une action aussi rapide et aussi manifeste. Il a été observé depuis longtemps que les préparations de chaulmoogra ont une efficacité d'autant plus grande dans la lèpre que la maladie est d'origine plus récente. Il en est sans doute ainsi pour les savons de Krébaou. Dans le cas que nous relatons les premières manifestations de la maladie ne remontaient qu'à un an environ avant le début du traitement, elles étaient donc assez récentes et c'est sans doute la raison du succès rapide que nous avons constaté. Nous avons pu vérifier d'autre part l'action de ce médicament sur des lèpres anciennes, notamment à la léproserie de Culao-Rong; les résultats que nous avons obtenus chez ces malades et qui feront l'objet de publications ultérieures, bien que fort intéressants, n'ont pas été aussi rapides ni aussi complets.

Il semble donc que les savons de Krébaou, sans être un médicament spécifique antilépreux à action très rapide et de très grande valeur, ont un effet thérapeutique certain dans la lèpre.

L'expérience d'autre part a démontré que l'huile de chaulmoogra peut être absorbée sous forme de savons par la voie digestive sans

provoquer des troubles très importants. Ceux en effet que l'on peut observer chez certains malades et qui sont plus désagréables que nocifs s'atténuent par accoutumance. Leur plus gros inconvénient est de provoquer chez le malade le dégoût du médicament. Nous avons songé, en enrobant les comprimés de gluten, à les soustraire à l'action du suc gastrique, ce qui aurait sans doute pour effet de diminuer largement les troubles dyspeptiques observés. Des essais sont en cours dans cette voie.

Mais ce qui constitue à notre avis la supériorité de ce médicament, c'est sa voie d'absorption.

Les huiles de chaulmoogra ont une action indéniable dans la lèpre, mais il faut reconnaître que cette action est lente. En attendant un médicament plus spécifique nous devons utiliser celui-là et sa lenteur d'action a pour conséquence inéluctable son emploi prolongé. La préparation de chaulmoogra la meilleure ne sera donc pas obligatoirement celle la plus active mais surtout celle que l'on pourra utiliser le plus longtemps sans fatigue et sans gêne pour le malade. Or le gros avantage de la médication *per os*, qui ne nécessite pas l'intervention constante du médecin, est de mettre à la disposition des lépreux un médicament avec lequel ils pourront sans dérangement se soigner facilement, d'où action plus étendue et rôle prophylactique plus considérable. Ces considérations ont une importance particulièrement grande en Indochine, où les indigènes se soumettent difficilement à un traitement médicamenteux par d'autres voies que la voie digestive, surtout lorsqu'il doit être prolongé. Socialement, à valeur thérapeutique égale, les savons de Kré-bao présentent donc sur les autres préparations de chaulmoogra un grand avantage et l'étude de leur action mérite d'être poursuivie.

Institut Pasteur de Saïgon.

DISCUSSION

M. R. MONTEL. — Nous avons employé les comprimés de savon de chaulmoogra dans une dizaine de cas. Chez les malades qui les supportent bien, nous avons eu l'impression d'une excellente médication. Mais, dans 50 o/o des cas, ils ont été très mal tolérés. L'absorption d'un seul comprimé produisait de violentes nausées et l'évacuation immédiate du contenu stomacal. Nous souhaitons qu'une présentation meilleure (enrobage des comprimés avec un produit inattaquable par les sucs digestifs de l'estomac p. ex.) permette l'emploi de cette médication dans toutes les circonstances.

L'atébriane dans le traitement du paludisme,

Par V. CHORINE.

Nous avons essayé l'atébriane dans le traitement du paludisme expérimental à *Plasmodium vivax*, et dans trois cas de paludisme naturel dont deux sont dus à *Pl. præcox* et un à *Pl. vivax*.

PALUDISME EXPÉRIMENTAL

L'infection des paralytiques généraux a été faite avec 5-6 cm³ de sang prélevé chez un paludéen apyrétique ou en accès et injecté aussitôt par voie intraveineuse. Le traitement commença après le 8^e accès.

17 malades ont été traités par l'atébriane. Pour tous les cas le traitement a été continué 6 jours, par voie buccale, à la dose de 0 g. 30 donnée en trois fois.

Disparition des parasites. — L'examen journalier du sang nous a révélé que les formes asexuées disparaissent ordinairement en 2-3 jours; en 48 h. dans 2 cas, en 72 h. dans 15 cas. Les gamètes persistent plus longtemps; nous en avons trouvé après 4 jours de traitement dans 3 cas, et après 5 jours dans 1 cas.

Quant à la fièvre, nous la voyons cesser à des dates qui varient avec celle de l'application du médicament. Quand on donne l'atébriane 24 h. après l'accès, l'accès suivant se produit normalement. Administrée à la fin d'un accès, elle a empêché l'accès suivant 7 fois sur 9. Il est vrai d'ajouter que les manifestations fébriles ont été, dans ces deux cas, faibles et brèves.

Rechute et guérison. — On n'a pas observé de rechutes et la guérison a été la règle dans tous les cas. Celle-ci a été vérifiée : 1^o par la recherche des hématozoaires; 2^o par la réaction de HENRY qui, pratiquée chez les 17 malades après le 8^e accès, s'est montrée fortement positive et est devenue, dans 13 cas, complètement négative de 30 à 45 jours après le début du traitement. La réaction n'a pas pu être effectuée chez trois malades qui ont disparu.

Action toxique. — Parmi les accidents observés, les uns sont essentiellement bénins. Ils consistent en une coloration de la peau qui est toujours très marquée. Les malades commencent à jaunir 3-5 jours après le commencement du traitement; la teinte s'accroît de plus en plus jusqu'à 6-9 jours pour disparaître en 15-25 jours. Les accidents plus graves ne peuvent être, jusqu'à plus ample informé, attribués à la toxicité de l'atébriane. Il faut tenir compte en

effet que les malades traités sont des paralytiques généraux dont le système vasculaire est plus ou moins fortement lésé. Si nous croyons devoir signaler ici nos observations, c'est pour éveiller l'attention des praticiens qui, opérant dans les mêmes conditions que nous, verront ou non se produire les phénomènes que nous relatons. Il s'agit, dans un cas, de petites crises épileptiformes qui sont survenues 2 jours après la dernière prise d'atébriane; dans trois autres cas, d'ictus, dont deux mortels et un suivi d'hémiplégie temporaire, qui sont apparus, les deux premiers 2 et 4 jours, le troisième 2 jours après la cessation du traitement.

On observe des accidents du même genre chez les paralytiques généraux en dehors de cette médication, mais ordinairement en proportion beaucoup plus faible. C'est ainsi que, parmi 38 malades traités avec d'autres produits, aucun n'a présenté d'accidents semblables.

PALUDISME NATUREL

Nous donnerons ci-dessous les observations de trois cas qu'il nous a été possible de suivre.

1^{er} cas. — 3 février 1933. M. W..., est rentré du Soudan depuis six semaines environ. Il se plaint de céphalées, de vomissements avec fièvre irrégulière. La rate n'est pas palpable. L'examen du sang permet de trouver de nombreux schizontes jeunes et des gamètes de *Pl. præcox*. La réaction de HENRY est très positive. Traitement : atébriane 0 g. 3 + plasmoquine 0 g. 03 par jour, pendant 9 jours.

10 février. Le malade qui va mieux est un peu jaune, les vomissements se sont arrêtés, il n'y a pas de troubles gastriques; le sang ne contient pas de parasites.

8 mars. Le malade va mieux, il engraisse. Le sang ne renferme pas de parasites. La réaction de HENRY est faiblement positive. Le malade se plaint d'une douleur dans la région lombaire. Pas d'albuminurie.

5 avril. La santé est tout à fait revenue. Il n'y a toujours pas d'hématozoaires dans le sang et la réaction de HENRY est devenue complètement négative. On peut donc considérer le malade comme guéri.

2^e cas. 24 avril 1933. M. M..., revient du Gabon. De retour depuis 3 semaines, se plaint de fièvre irrégulière, de vomissements, de céphalées. Dans le sang on trouve de rares mérozoïtes et des gamètes de *Pl. præcox*. La réaction de HENRY est très positive. Traitement : atébriane 0 g. 3 + plasmoquine 0 g. 03 par jour, pendant 9 jours.

Le malade revient un mois après en très bon état; tous les symptômes morbides ont disparu et la médication a été très bien supportée. Pas d'hématozoaires dans le sang. La réaction de HENRY est très légèrement positive.

3^e cas. 13 février 1933. M. K..., revenu du Maroc depuis le mois d'août 1931, a été traité pour paludisme à *Pl. vivax* au mois de novem-

bre 1931. Une rechute s'est produite au bout de 15 mois et demi. Au moment où nous le voyons, son sang est riche en parasites (*Pl. vivax*) et la réaction de HENRY est très positive.

Traitement : 0 g. 3 d'atébriane par jour, pendant 6 jours.

20 avril. Le malade se porte très bien ; n'a présenté aucun trouble ni pendant, ni après le traitement. Il a eu une teinte jaune très accusée qui a persisté environ deux semaines. La réaction de HENRY est aujourd'hui complètement négative.

En somme, le paludisme naturel malin ou bénin cède facilement, l'un à l'association atébriane-plasmoquine, l'autre à l'atébriane seule. La cure est courte, le succès est complet.

CONCLUSIONS

1° L'atébriane, à la dose journalière de 0 g. 3, administrée pendant cinq jours, guérit sûrement le paludisme expérimental à *Pl. vivax*.

2° L'action toxique du médicament sur les paralytiques généraux a besoin d'être vérifiée.

3° Le paludisme naturel à *Pl. praecox* est guéri par l'administration, pendant neuf jours, d'atébriane 0 g. 3 et de plasmoquine 0 g. 03 associées.

Laboratoire de M. le professeur MARCHOUX
et Service de M. le docteur LEROY de l'Asile clinique de Ste-Anne.

Quelques cas de theilériose après prémunition,

Par M. MIEGEVILLE.

Les observations suivantes ont été faites sur un troupeau Charolais importé directement de France. Il était composé de 1 taureau adulte, 2 taurillons, 20 génisses de 18 mois, tous animaux en parfait état, et provenant d'une contrée où les piroplasmoses, et plus particulièrement la theilériose sont inconnues.

L'importation a été faite en octobre 1931 ; elle a porté en ce qui concerne les femelles, sur des génisses, de façon à ce que la prémunition soit effectuée immédiatement et sur tout l'effectif.

A son arrivée, et jusqu'au 30 novembre, le troupeau est resté à l'étable ; aucun accident d'acclimatement ; santé parfaite.

La prémunition contre l'anaplasmose et la babésiellose a eu lieu le 25 novembre 1931. Le troupeau a été très étroitement surveillé les jours suivants. Aucune réaction n'a été notée. A partir du 30,

les animaux ont été mis au pâturage; ils ont grandi et augmenté de poids.

Le 2 avril 1932, deuxième intervention de prémunition. Les animaux reçoivent le virus vaccin contre la theilériose. Aucune réaction vaccinale : santé parfaite.

A partir de fin juin, des cas de theilériose apparaissent.

OBSERVATION I. — Le 27 juin dans l'après-midi, je suis appelé d'urgence. Je me trouve en présence d'une vache à l'agonie, avec poulx tendu, 120; cœur affolé, dyspnée, salivation et troubles méningés. L'animal est couché, et ne veut pas se lever. Température : 41°. Je pense au charbon. Au moment où je vais procéder à une injection toni-cardiaque, *l'animal meurt*. L'autopsie est effectuée sur le champ et révèle une énorme congestion du foie, avec vésicule biliaire hyperdilatée, une légère congestion du poumon et de la rate. Je conclus à la piroplasmose. Envoi de frottis de sang et de pulpe d'organes au laboratoire, qui répond le 30, en précisant le diagnostic : theilériose.

OBSERVATION II. — Le 4 juillet, je suis à nouveau appelé pour la vache n° 4 du même troupeau. T° 41°3. Cœur tendu. Salivation. Hébétude. Avorte à 3 mois dans la nuit. Diagnostic posé, piroplasmose, confirmé le 8 par le laboratoire qui répond « très nombreuses *theileria* ».

Traitement employé le 4 : 80 cm³ d'*antimosane*, intraveineux et huile camphrée.

Le lendemain l'animal est encore à 40°; je fais 40 cm³ d'*antimosane* et de l'huile camphrée.

Les jours suivants la fièvre cède, mais l'animal est très faible, l'appétit nul, la déglobulisation est intense.

Le 17, une transfusion de sang (2 litres) est effectuée.

Le 18, 2 litres de sérum glucosé sont injectés.

Le 20, nouvelle transfusion.

A partir de ce moment, la malade entre en convalescence mais se rétablit très lentement, aidée par des injections quotidiennes de cacodylate de soude.

OBSERVATION III. — Entre temps, le 6 juillet, je dois intervenir pour la vache n° 8 et pour la même cause; toujours confirmé par le laboratoire.

Symptômes graves et identiques. T° 41° au moment de l'injection de 80 cm³ d'*antimosane*.

Le lendemain la température est encore à 40° et 40 cm³ d'*antimosane* sont injectés.

La température ne redevient normale que progressivement et lentement. La déglobulisation et l'asthénie sont importantes, quoique moindres que chez le sujet 4.

La malade est soutenue avec du café et du thé chauds, et des injections de sérum glucosé.

La convalescence est longue.

OBSERVATION IV. — Le 4 ou le 5 août, en mon absence, mon remplaçant est appelé dans la même exploitation. Ses occupations ne lui permettent de se rendre à la ferme que dans la soirée du lendemain. Il y

trouve une Charollaise, présentant les symptômes décrits dans les précédentes observations et conclut à la piroplasmose. Il injecte 1 g. de *gonacrine* en injection intraveineuse, mais la malade succombe dans la nuit.

Les frottis de sang examinés au laboratoire, répondent toujours : theilériose.

OBSERVATION V. — A mon retour de France, fin septembre, le troupeau Charollais est en parfait état. Les sujets 4 et 8 ont retrouvé leur état normal.

Mais le 18 octobre, je suis appelé pour la vache n° 15 et me trouve en présence des mêmes symptômes, avec toujours prédominance de l'hyperthermie : 41°8. Je conclus à la theilériose, diagnostic qui devait être confirmé le 20, par le laboratoire.

Deux injections d'*antimosane* : 80 cm³ le 18, 40 cm³ le 19 sont faites. Le lendemain 20 octobre, la malade va mieux et recommence à manger : T° 39°. L'état normal revient rapidement, et le 30 l'animal peut être remis au troupeau.

A la date du 2 décembre 1932, je procède à la deuxième prémunition contre l'anaplasmose et la babésiellose de tout l'effectif. Aucune réaction post-vaccinale.

OBSERVATION VI. — Le 24 février 1933 on vient me chercher d'urgence, pour un des taurillons (2 ans) : T° 41°5, 110 pulsations, frissons, salivation, hébétude.

Diagnostic de theilériose, confirmé sur frottis, le 27, par le laboratoire. J'injecte 1 g. de *gonacrine*. Le lendemain 25, toute trace de maladie a disparu. L'animal mange et retrouve sa vitalité.

OBSERVATION VII (*Deuxième accès pernicieux grave*). — Le 28 février, la ferme m'alerte pour la vache 4, objet de l'observation II : T° 41°, salivation et symptômes d'hébétude, faiblesse du cœur, éruption vésiculopustuleuse caractéristique. Je diagnostique la theilériose, confirmée le 3 mars par le laboratoire.

Injection de *gonacrine* et d'huile camphrée.

Le lendemain la température étant encore à 41°, je renouvelle la *gonacrine*.

Le 5 mars, la température est de 39°, puis baisse les jours suivants. Mais la malade se remet mal, fait preuve de peu d'appétit, on la soutient avec du café et du thé, pendant quelques jours. La convalescence est longue, et à l'heure actuelle, la vache est encore l'objet de piqûres au cacylate de soude. C'est désormais une non-valeur.

OBSERVATION VIII (*Deuxième accès grave*). — Le 14 mars, un nouveau cas m'oblige à intervenir. Il s'agit de la vache n° 8, objet de l'observation III. Le diagnostic est confirmé le 16, par le laboratoire. Atteinte très grave, T° 42°2, pulsations 150, cœur très tendu, poulx veineux, phénomènes méningés se traduisant par une grande excitabilité. Salivation. Lésions cutanées caractéristiques.

1 g. de *gonacrine* est injecté. Le lendemain la température est à 38°. Tout est rentré dans l'ordre, la vache mange et 2 jours après elle est remise au troupeau.

OBSERVATION IX. — Le 25 mars, je me rends à la ferme, pour le taureau adulte, qui présente toujours les symptômes décrits mais avec de l'hébétude. T° 41°.

J'injecte 1 g. de *gonacrine*. Je porte le lendemain des frottis de sang au laboratoire, et l'examen décèle des *theileria*.

12 h. après l'injection de *gonacrine*, la température était de 39°. 24 h. après, de 38°2.

Il résulte de ces quelques observations que *sur les 23 bovins Charollais importés et prémunis* contre les piroplasmoses, j'ai eu à enregistrer 9 cas de *theilériose grave*, dont 2 mortels, tous confirmés par les examens du laboratoire. Le premier cas s'est révélé 2 mois après la prémunition (2 avril-27 juin).

Il semble que la prémunition du 2 avril 1932 a dépassé les limites assignées à la méthode et que *le virus vaccin injecté a profondément infecté les patients*.

L'hypothèse d'une réinoculation, admissible pour les premiers cas, ne l'est guère pour les derniers. L'étable est très bien tenue. Ces animaux sont toilettés tous les jours. Les tiques avaient complètement disparu. D'autre part, la ferme possède d'autres troupeaux (marocains, croisés Charollais dont plusieurs, 75 0/0, croisés zébus) non prémunis; il n'y a pas eu, au cours des 12 derniers mois, de mortalité ou de morbidité par piroplasmose, dans ces troupeaux, moins bien soignés, couverts de tiques.

Les vaches n° 4 et n° 8 ont marqué toutes deux, en pleine saison froide, une deuxième atteinte grave, 8 mois après la première (juin 1932-février 1933). Dans ce cas particulier, il ne saurait encore moins s'agir d'une réinoculation. Il s'agit plutôt d'accès pernicieux survenant comme pour les cas publiés par le professeur BRUMPT (1923 et 1924), chez des animaux porteurs de germes.

CONCLUSION

Il semble que la theilériose, inoculée sous forme de virus-vaccin, soit susceptible de donner des rechutes graves sous l'influence de facteurs mettant l'organisme en état de moindre résistance (chaleur de l'été — pluies froides d'hiver — gestation).

De ces quelques notes, une autre remarque peut être dégagée. *La gonacrine s'est montrée généralement plus active que l'antimiosane, par son efficacité (1 seule injection) et sa rapidité d'action (retour à la santé en 12 à 24 h.), compte étant tenu (sauf pour l'observation IV) que ces médicaments ont toujours été utilisés, dans les premières heures de la poussée thermique.*

Existe-t-il des rechutes dans la theilériose Nord-Africaine ?

Par H. VELU.

Au cours de leurs recherches sur la theilériose, EDM. SERGENT et ses collaborateurs ont constaté après l'accès de première invasion des accès de réinoculation.

Sur 280 animaux guéris de leur accès aigu et réinoculés 61 ont fait un accès, soit 22 o/o, et 9 sont morts, soit 3 o/o. Ainsi s'expliquerait le grand nombre d'animaux indigènes, vivant dans le bled, qui se montrent sensibles à un virus fixe très virulent.

Par contre sur un très grand nombre de bovins guéris d'un accès de theilériose (plus de 500), le professeur SERGENT et ses collaborateurs n'ont jamais observé de rechutes parasitaires au stade d'infection latente post-fébrile.

Ces rechutes peuvent-elles cependant exister ? ou faut-il attribuer à des réinfections tous les accès secondaires ?

D'après BEVAN (1) « *Theileria parva* peut exister, sous une forme inconnue, qui peut rester latente ou inactive jusqu'au moment où l'influence qui l'entrave disparaît et permet à nouveau le développement ».

COWDRY et DANKS (2) n'acceptent pas cette opinion de BEVAN sur les rechutes à *Th. parva* parce que la possibilité des réinfections n'a pas été éliminée.

DU TOIT (1931) a essayé de déterminer des rechutes chez des animaux apparemment guéris d'East Coast fever. Bien qu'il ait employé la splénectomie préconisée par de KOCK et QUINLAN (1926) et d'autres méthodes identiques il n'a obtenu que des résultats négatifs. Le fait n'a rien de surprenant. *Des tentatives très nombreuses ont été faites dans le but de provoquer, dans un but diagnostique, des accès fébriles caractéristiques chez des chevaux chroniquement infectés d'anémie pernicieuse ; toutes ont échoué, — sur des animaux qui, ultérieurement, ont cependant présenté des accès graves, en dehors de toute possibilité de réinfection.*

YAKIMOFF, en Transcaucasie, n'a pas été plus heureux que DU TOIT : Par inoculation de virus pestique, il a fait sortir tous les piroplasmes latents sauf les *Theilepia*.

(1) BEVAN (E. W.). East Coast fever. The Theory of latency. *Trans. Roy Soc. Trop. Med.*, 1924, t. XVIII, p. 328.

(2) COWDRY et DANKS. *Studies on East Coast Fever. Parasitology*, Febr. 1933, p. 1.

Cependant dès leurs premières expériences Dschunkowsky et Luns ont signalé chez des animaux apparemment sains des évolutions aiguës mortelles à *Theileria* consécutives à l'infection naturelle ou expérimentale de peste bovine, ou bien à des saignées importantes.

Des faits identiques ont été rapportés depuis par Holmes aux Indes, Mason, Doyle en Egypte, Schern en Anatolie.

Mais le cas le plus caractéristique d'accès pernicieux au cours d'une infection chronique est celui du taureau de Brumpt qui inoculé le 9 septembre 1920, fait le 4 janvier 1921 un accès pernicieux de theilériose dont il meurt le 5 janvier, alors qu'il était à l'abri de toute chance de réinfection.

Il est bien évident que dans les pays où la theilériose est enzootique il est impossible d'établir d'une manière irréfutable la possibilité des rechutes.

Nous croyons cependant utile de signaler quelques observations faites au Maroc, et qui sans être démonstratives paraissent favorables à cette hypothèse.

En mai 1924, alors que nous procédions à des essais de vaccination intradermique contre le charbon bactérien, une épizootie de theilériose semble avoir été déclanchée par la vaccination. Sur un troupeau d'environ 200 bovins marocains ou croisés la maladie apparut une huitaine de jours environ après la vaccination. Vingt vaches furent atteintes. Quatre moururent. Un examen attentif a révélé la présence de quelques tiques adultes sur quelques animaux. L'examen des frottis a permis de diagnostiquer la theilériose.

Il est difficile d'admettre que des vaches marocaines ou croisées aient attendu l'âge de 6 à 8 ans pour faire leur accès de première invasion. Malgré la présence de tiques, il semble difficile d'accepter sans réserves la possibilité d'aussi nombreux cas de réinfection sur des sujets âgés. L'hypothèse du rôle possible de la vaccination qui aurait déclanché un accès pernicieux de rechute ne doit pas être éliminée a priori malgré les constatations expérimentales négatives. Ces faits ne sont pas en effet isolés.

Deux ans plus tard, en 1926, des observations analogues ont été relevées dans un autre élevage. M. T... achète au mois de juin des animaux destinés à l'engraissement. Il les met dans un troupeau vacciné en avril contre le charbon bactérien, à l'exception d'un veau qui avait échappé à l'intervention. Le 24 juillet ce veau meurt après une maladie de quelques heures. Le Laboratoire diagnostique le charbon bactérien et la vaccination est pratiquée le 26 juillet. Du 2 au 12 août, 10 animaux sur 30 achetés meurent après avoir présenté les symptômes cliniques caractéristiques de la theilériose.

Le Laboratoire confirme ce diagnostic. *Aucun des animaux vaccinés au printemps n'est atteint.*

Comment peut-on expliquer ces faits ?

Pourquoi les autres animaux beaucoup plus nombreux, non vaccinés en juillet, n'ont-ils pas été touchés ?

Malgré l'absence de preuves absolues *il semble logique d'admettre la possibilité de rechutes à la faveur de la vaccination.*

Ces années dernières l'abatage des femelles au-dessous de 8 ans était interdit au Maroc. Celles qui remplissaient les conditions requises pour être sacrifiées étaient en général amenées dans les abattoirs surveillés, parfois de fort loin. Il n'était pas rare de les voir mourir de theilériose, ou tout au moins faire un accès grave pendant leur séjour dans les stabulations des abattoirs. Peut-on admettre que chez elles l'accès de première invasion ne se soit produit qu'à l'âge de 8 à 12 ans. Ce n'est guère possible quand on sait que la presque totalité des animaux indigènes sont infectés. Bien que la démonstration n'en ait pas été faite, il semble ici encore logique d'admettre *la possibilité de rechutes graves sous l'action de causes favorisantes : fortes chaleurs, déplacements longs et pénibles.*

En résumé, malgré l'absence de preuves expérimentales, et malgré l'impossibilité d'élimination des réinfections en zone enzootique, il semble logique de retenir certains faits cliniques qui paraissent être en faveur de la possibilité des rechutes dans la theilériose nord-africaine. Rejeter cette hypothèse des rechutes, ce serait admettre la fréquence des réinfections. Ce serait aussi accorder bien peu de valeur à la prémunition, consécutive aux inoculations naturelles ou expérimentales, démontrée par les faits.

A propos de la trypanosomiase virulente du porc.

Par G. BOURGUIGNON.

C'est avec l'intérêt le plus vif que nous avons pris connaissance d'une note nouvelle sur la trypanosomiase virulente du porc, parue dans le numéro d'octobre 1932 de ce *Bulletin*, sous la signature du docteur J. SCHWETZ, dans laquelle, après un bref rappel historique de la question, l'auteur présente les conclusions « de nouvelles observations et expériences qui seront exposées en détail dans une étude spéciale », non encore parue à ce jour.

Ayant eu nous-même l'occasion d'observer personnellement à Stanleyville en 1932, en l'absence du docteur SCHWETZ, une pous-

sée épidémique *naturelle* de trypanosomiase virulente chez le cochon, qui offrait des caractéristiques polymorphiques similaires à celles décrites par cet auteur, il nous a paru utile de présenter également nos propres observations dans ce *Bulletin*, d'autant plus que nos conclusions ne sont pas les mêmes que celles énoncées par notre éminent confrère.

OBSERVATION I. — Le 23/2/32, on nous apportait les organes d'un cochon mort « subitement » au km. 15 de la route de Stanleyville-Buta, provenant de l'élevage de M. M... sommairement établi et pratiquant à la mode indigène l'élevage de cochons en forêt. Ce cochon avait été trouvé mort à l'aube et nous examinâmes en fait ses organes au moins 5 heures *post mortem*. Néanmoins le sang du cœur en goutte épaisse révéla, à côté d'une grande quantité de débris nucléaires, la présence de *rares trypanosomes du type congolense*.

Au moyen de ce que nous pûmes recueillir de sérosité cardiaque, de suc ganglionnaire et de sang veineux, nous inoculâmes un cochon neuf.

Dans la suite, ainsi qu'il fallait s'y attendre, cette inoculation *in extremis* ne donna aucun résultat.

OBSERVATIONS II et III. — Le jour même nous nous rendîmes au km. 15 et procédâmes à l'examen du troupeau de M. M.

Deux cochons furent ainsi reconnus trypanosomés, l'un d'eux présentait bien quelques signes de fatigue, mais l'autre était parfaitement alerte.

Ces cochons furent ramenés le soir même à Stanleyville en observation, mais le lendemain comme on se disposait, à la première heure, à en prélever des frottis de sang, nous trouvâmes un cochon mort et l'autre mourant.

L'examen du sang de ces cochons nous montra à première vue les types morphologiques de trypanosomes suivants, bien nets et non en division :

1° Types *congolense* divers, les uns courts, trapus, sans flagelle, à blépharoplaste bien latéral, les autres de taille beaucoup plus grande, enfin certains se rapprochant du type *Simia*.

2° Types *montgomeryi* et types intermédiaires entre le *congolense* et le *montgomeryi*, à blépharoplaste bien latéral.

3° Types *simia* avec flagelle et blépharoplaste tantôt latéral, tantôt sub terminal ou même terminal selon que l'extrémité postérieure du trypanosome était plus ou moins obtuse, certains types extrêmes rappelant même morphologiquement le type *uniforme*.

4° Types intermédiaires entre le *T. simia* et le *T. Rodhaini*, certains à blépharoplaste nettement terminal, avec membrane très mince, mais peu ou pas de flagelle.

L'examen approfondi du sang de ces deux cochons nous fournit finalement, en infection naturelle, toute une gamme morphologique comprenant outre les types classiques *congolense*, *montgomeryi* et *simia*, des types intermédiaires semblant rattacher morphologiquement ces trypanosomes entre eux.

Certains types intermédiaires extrêmes se rapprochaient en outre beaucoup d'une part du *T. Rodhaini* et même d'autre part du *T. uniforme*.

Le sang du cochon mourant fut inoculé par nous aux animaux suivants : singe, cochon, lapin, mouton, bouc, cobaye adulte et cobaye jeune, rat gris, rat blanc, veau, poule et pigeon.

Ces inoculations expérimentales sont restées négatives ; il est possible qu'il faille en imputer l'insuccès au fait que le donneur était *in extremis*, sa mort survenant à peu près au moment de la dernière inoculation.

OBSERVATION IV (Cochon n° 485). — Du même troupeau, le 26 février 1932, c'est-à-dire au moment même de l'épidémie virulente, nous isolâmes un cochon qui ne présenta jamais que des types *montgomeryi* et *congolense* de belle taille, jamais de polymorphisme ; sa maladie était très bénigne. Une troisième série d'inoculations fut pratiquée avec ces trypanosomes.

OBSERVATIONS V et VI. — Nous trouvâmes encore deux nouveaux cochons trypanosomés de types *Congolense* le 10 mars 1932, d'infection bénigne. *

CONCLUSIONS

Ayant dû quitter Stanleyville le 22 mars pour venir reprendre d'urgence la direction du laboratoire d'Elisabethville, nous n'avons pas pu continuer l'observation des cochons résistant à la maladie, ni celle de leurs sub-inoculations expérimentales.

Nous nous bornons donc à présenter seulement des conclusions au sujet de leur infection dans la nature.

Il est certain que nous avons eu affaire en même temps à deux sortes de trypanosomiasés, l'une peu virulente à trypanosomes du type *congolense-montgomeryi*, l'autre virulente et à trypanosomes polymorphes.

Nous ignorons totalement les causes de ce polymorphisme, mais nous sommes en droit de supposer qu'il s'agissait d'une infection mixte que nos inoculations *in extremis* n'ont pas pu départager.

Nous pensons qu'au *T. congolense* banal, le *T. simiae* virulent a pu venir se superposer et que ce dernier trypanosome présente chez le cochon des variations individuelles très appréciables, notamment dans les périodes d'hyperactivité et surtout *in extremis*.

C'est ainsi que dans une trypanosomiase du cochon à *T. simiae* que nous venons de dépister à 250 km. d'Elisabethville, et qui fera l'objet d'une étude spéciale illustrée de microphotographies, certaines formes de ce *T. simiae* sont tellement déconcertantes que nous ne pouvons pas encore à l'heure actuelle nous prononcer sur leur signification.

Aussi nous sommes de plus en plus convaincu que la morphologie n'est pas un critère bien probant pour départager les espèces trypanosomiques si voisines incluses dans le groupe *congolense*, c'est-à-dire, que la taille, la largeur de la membrane ondulante, la

longueur du flagelle quand il existe et même la position de blépha-roplaste, peuvent présenter des différences individuelles telles qu'elles créent des types dits intermédiaires et sont aptes à induire en erreur.

Nous ne pensons donc pas qu'il faille adopter l'espèce nouvelle *T. porci* du docteur SCHWETZ et faire tomber, ainsi qu'il le propose, « les espèces *T. simiae*, *rodhaini*, *montgomeryi*, comme non valables ni comme noms d'espèces, ni même comme noms de sous-espèces », car selon le raisonnement de cet auteur, étant donné que le polymorphisme de *T. porci* inclut également la morphologie du type congolense, il faudrait dès lors que ce dernier également tombât comme non valable.

De l'emploi du naganol dans le traitement préventif de la dourine chez les baudets étalons,

Par Mlle G. CORDIER et J. MÉNAGER.

Malgré les résultats peu encourageants (1) enregistrés en 1931-1932, lors d'une tentative de prévention de la dourine sur les baudets étalons de l'établissement d'élevage de Sidi-Tabet, nous avons tenu à reprendre les essais en apportant quelques modifications à la technique des injections.

Des différents auteurs qui se sont intéressés à la question de la préservation des élevages contre les trypanosomes par le naganol, seul, YAKIMOFF (2) n'a point signalé d'accidents consécutifs aux inoculations. Au contraire JACOTOT (3), CÈBE (4), ont montré que le BAYER 205 n'était pas inoffensif pour les chevaux sains de race indochinoise qu'ils désiraient protéger contre le surra.

A notre tour nous présentons dans cette note quelques observations qui corroborent celles des précédents chercheurs et qui soulignent les inconvénients qui résultent de l'emploi du naganol dans la chimioprévention de la dourine.

(1) Etude sur la dourine par Mlle CORDIER et M. J. MÉNAGER.

(2) YAKIMOFF, S. BELAWINE et S. F. RUBKHEWITSCH. L'immunisation contre la dourine par le BAYER 205 (Naganol). *Office International des Epizooties*, t. IV, fasc. 1, juillet-août 1930.

(3) JACOTOT. Sur la prévention du surra équin par le Naganol, en Indo-Chine. *Bull. Soc. Path. exotique*, 12 nov. 1931, p. 840.

(4) CÈBE. Recherches sur l'action préventive du naganol dans le surra expérimental équin à *Trypanosoma annamense*. *Bull. Soc. Path. exotique*, 12 octobre 1932, no 8.

Neuf baudets étalons pyrénéens, d'un poids moyen de 300 à 350 kg., provenant du haras de Sidi-Tabet, ont été mis à notre disposition à l'Institut ARLOING dès le mois de novembre dernier. Nous les avons répartis en trois lots.

PREMIER LOT. — Cinq sujets (n^{os} 12, 15, 16, 18, 19), âgés respectivement de 9 ans, 14 ans, 12 ans, 2 ans, 15 ans, composent ce lot pour lequel il est prévu 3 injections intramusculaires de naganol aux doses de 2 g., 3 g. et 2 g. 5 en solution au 1/10^e aux intervalles de 8 jours entre la première et la deuxième injection de 15 jours entre celle-ci et la troisième.

Les baudets n^{os} 15, 16 et 18 sont neufs au traitement, les deux autres (12 et 19) ont subi en janvier 1932 la prévention au naganol (ils avaient d'ailleurs fortement réagi aux deux inoculations intra-veineuses de 2 et 3 g. faites à cette époque).

Le 7 novembre 1932, nous procédons à la première inoculation de 2 g. dans les muscles fessiers en un seul point pour les n^{os} 12, 15, 16, en deux points pour les n^{os} 18 et 19.

Le 8 novembre, environ 20 h. après, les animaux offrent les particularités suivantes :

N^o 12. — Gros œdème des bourses, du nez, des joues, des lèvres, des paupières, raideur du rein, pas de fourbure.

N^o 15. — Gros œdème des bourses, du nez, des lèvres, des paupières, pas de fourbure.

N^o 16. — Œdème de l'extrémité du fourreau, des lèvres, du nez ; les paupières supérieures sont très tuméfiées, pas de fourbure.

N^o 18. — Gros œdème de l'extrémité du fourreau, œdème chaud de la lèvre et des paupières ; pas de fourbure.

N^o 19. — Œdème moyen des bourses et du fourreau.

Tous sont abattus, sans élévation thermique.

Le 9 novembre, l'aspect clinique reste le même. Le 10, les œdèmes sont en régression. On note une plaie suintante du pli du jarret chez le n^o 19 et une plaie suintante de la couronne chez le n^o 15 (crapaudine).

Le 12 novembre, les œdèmes ont disparu sauf pour le n^o 16 chez lequel persiste un gros œdème de l'extrémité du fourreau.

A aucun moment nous n'avons constaté de signes de fourbure après la première injection.

DEUXIÈME INJECTION LE 14 NOVEMBRE 1932. — 3 g. de naganol dissous dans 30 cm³ d'eau distillée ; l'inoculation est faite en un seul point pour les n^{os} 12, 15, 16 en deux points pour les n^{os} 18, 19.

Dès le lendemain et dans les jours qui suivent les œdèmes des bourses, de l'extrémité du fourreau, réapparaissent avec une intensité variable ; sur le n^o 16 un volumineux œdème en champignon,

de l'extrémité du fourreau, a été visible pendant toute la durée du traitement. En outre, une tuméfaction est constatée au point de piqure sur le n° 15, en même temps que toutes les plaies semblent s'exacerber : plaie de la couronne sur le n° 15, crevasses suintantes du jarret et du paturon sur le n° 19. Enfin quelques signes fugaces de paralysie sur le n° 15, complètent ce tableau clinique.

Des injections d'adrénaline en solution au 1/1.000^e à raison de 5 cm³ par sujet et par jour n'ont pas eu une influence bien marquée sur la régression des œdèmes.

A partir du 25 novembre l'état général des baudets 16 et 19 s'aggrave ; le 25 novembre le n° 16 est en décubitus latéral gauche et couvert de plaies cutanées ; il meurt le 26 au matin. Le n° 19 est en position couchée presque permanente depuis le 28 novembre ; il présente un gros œdème et un eschare décubital dans la région huméro-radiale gauche. Il meurt le 30 novembre. L'autopsie met en lumière une très grosse vascularisation veineuse du mésentère. La veine cave sera trouvée gorgée de sang. Les organes abdominaux paraissent normaux à l'exception des reins très congestionnés dont le hile est le siège d'un léger œdème gélatiniforme. La vessie est pleine, ses parois sont tapissées d'un dépôt jaune verdâtre, finement granuleux.

L'ouverture du cadavre 16 permet de reconnaître un œdème gélatiniforme du conjonctif sous-cutané et une grande quantité de sérosité ambrée roussâtre, dans les cavités thoracique et abdominale ; le foie est friable, les reins boueux, congestionnés dans la zone corticale avec des traces de pus dans le bassinet. La vessie est entièrement vide. Les ensemencements de sang et de moelle osseuse ainsi que les inoculations de ces produits aux petits sujets de laboratoire nous ont montré l'inexistence d'une origine microbienne pouvant expliquer la mort.

Convaincus que le médicament était seul en cause nous n'avons pas donné suite au projet d'une troisième injection prévue à la date du 1^{er} décembre.

Depuis cette époque nous avons, le 12 avril dernier, essayé à nouveau l'effet du naganol sur le baudet 15 qui était resté en observation constante à l'Institut ARLOING. Une dose de 2 g. dans 20 cm³ en injection intramusculaire en un seul point n'a provoqué qu'une tuméfaction locale sans douleur, ni chaleur.

DEUXIÈME LOT. — Ce lot est composé de 2 sujets : le n° 14 âgé de 2 ans, le n° 11 âgé de 2 ans, n'ayant donné lieu à aucune remarque antérieure et destinés à recevoir des doses massives de BAYER 205 en deux fois.

PREMIÈRE INJECTION. — Le 7 novembre 1932, 5 g. dans 50 cm³

d'eau distillée sont injectés en deux points dans les muscles fessiers du n° 14; la même quantité est introduite dans la jugulaire droite du n° 11.

Le lendemain ces deux baudets présentent un gros œdème dans la région des bourses, du fourreau, du périnée et une tuméfaction marquée des paupières et des lèvres, leur aspect est celui d'animaux abattus.

Le 10 novembre, les paupières sont normales, les œdèmes persistants et on découvre en outre un léger épaissement œdémateux en avant du poitrail et dans la région abdominale.

DEUXIÈME INJECTION. — Le 14 novembre, les œdèmes sont encore visibles, néanmoins on décide de faire la deuxième injection. A cet effet, chacun des baudets reçoit 5 g. de naganol dans 50 cm³ d'eau distillée, en deux points dans les muscles fessiers. Simultanément, le n° 11 est traité au chlorhydrate d'adrénaline (5 cm³ sous la peau, d'une solution au 1/1.000^e) injection qui est répétée à la même dose pendant les 5 jours qui suivent.

En dépit de cette médication adjuvante le baudet 11 marque encore une sensibilité très nette à l'action du BAYER 205 : fourbure des antérieurs, incoordination des mouvements, hyperthermie (40°2) signes qui persistent jusqu'au 20 novembre. A ses côtés, le n° 14 conserve une apparence presque normale si l'on excepte les œdèmes des bourses et de l'interars qui cessent d'être visibles le 17 novembre.

TROISIÈME LOT. — Ce lot comprend les baudets n°s 17 et 10 de 10 et 9 ans; le premier traité préventivement au naganol en décembre 1931 avait à cette époque fortement réagi aux injections, le second est neuf au traitement.

Ils reçoivent par voie veineuse, deux injections de 2 g. et 3 g. de naganol en solution au 1/10^e les 7 et 14 novembre 1932. Nous ne nous attarderons pas à retracer les symptômes observés sur ces deux animaux qui, à l'égard de ceux des autres lots, ont été sensibles à l'action du BAYER 205 déjà dès la première inoculation, surtout le n° 17 qui s'est trouvé dans le même état critique que lors de l'expérience de 1931 : fourbure, œdèmes volumineux, abattement, plaies cutanées, etc...

La deuxième injection a encore accentué ces troubles dont la durée s'est prolongée au delà du 20 novembre.

Peu encouragés par ces résultats nous n'avons pas jugé utile d'éprouver la résistance au trypanosome de la dourine des baudets ainsi traités; d'ailleurs sur les 7 survivants, 5 étaient réclamés fin décembre par leur acquéreur car au moment où l'expérience débute ces baudets venaient d'être vendus pour la boucherie sous

réserve que leur nouveau propriétaire nous autoriserait à poursuivre nos essais de traitement.

En définitive il nous est resté les n^{os} 10 et 15.

Le 24 février 1933, soit 3 mois et 10 jours après la dernière injection de naganol, le n^o 10, qui avait reçu au total 5 g. en 2 fois, est infecté par voie sous-cutanée à l'aide d'une solution au tiers en eau physiologique de liquide d'œdème prélevé dans les testicules d'un lapin atteint de dourine.

Une numération nous a permis de compter 45 trypanosomes dans cette solution d'épreuve.

Le témoin de cette expérience est un lapin D/36 qui est reconnu parasité le 9 mars.

Le baudet 10 n'a encore jamais présenté le moindre symptôme de dourine, sa température s'est maintenue normale ; cependant dès le 11 mars son sang était infectant pour un lapin neuf D/37, et il a continué à être infectant pour des lapins inoculés le 24 mars puis le 6 avril, à raison de 35 à 40 cm³ par voie intrapéritonéale et de 2 à 3 cm³ par voie intratesticulaire.

Cette chimio-prévention par le naganol pourrait, à la rigueur, en dépit des réactions vives qu'elle provoque, être appliquée, dans une certaine mesure, aux étalons appelés à courir les risques d'une contamination naturelle, si son efficacité était reconnue au delà d'un délai de 3 à 4 mois ; malheureusement il ne semble pas que la durée de préservation atteigne ces limites ; dans ce cas il paraît peu indiqué de traiter les baudets étalons par le BAYER 205, avant l'envoi aux stations de monte, d'autant que des observations faites, outre les effets signalés plus haut, on a aussi remarqué une certaine frigidité consécutive au traitement.

En résumé, il découle de notre expérimentation, que la chimio-prévention de la dourine par le naganol doit être déconseillée sur les baudets étalons pyrénéens car les injections de ce produit entraînent des troubles graves : vaso-dilatation avec comme conséquences des œdèmes persistants, de la fourbure, des manifestations cutanées, une exacerbation des plaies, etc..., quel que soit l'âge des sujets et quelle que soit la voie d'introduction choisie (veine jugulaire ou muscles fessiers).

D'autre part, cette médication mise en œuvre, avant le départ pour les stations de monte ne semblerait pas conférer aux sujets traités une résistance solide pour toute la durée de la saison.

Laboratoire de l'Institut ARLOING de Tunis.

Le traitement du béribéri par une préparation contenant vitamine B et acides aminés,

Par C. MASSIAS.

Les recherches bactériologiques (1), entreprises pour découvrir le microbe spécifiquement pathogène du béribéri, ont confirmé le rôle capital du riz et des glucides du riz dans l'étiologie du béribéri, quelle que soit l'hypothèse théorique qu'adoptent les auteurs. Pour presque tous, la carence du facteur B est primordiale (auteurs hollandais (2) notamment). Pour d'autres (auteurs japonais (3), MAC CARRISON), il s'agirait d'une toxine du riz poli.

Le facteur hydrosoluble B ou vitamine B a été scindé par Mme RANDOIN (4) et R. LECOQ en trois facteurs : le facteur B¹ antinévritique, détruit en deux heures à 120°, le facteur B² d'utilisation nutritive des glucides, le facteur B³ qui « présiderait à l'utilisation de l'énergie incluse dans les potentiels nutritifs ».

CASTLE (5) a montré l'importance de la muqueuse gastrique dans l'anémie pernicieuse; le facteur gastrique, thermolabile à 70°, n'est efficace qu'après son union à un facteur extrinsèque, voisin ou même identique à la vitamine B d'après STRAUSS et CASTLE (5).

(1) NOEL BERNARD. Recherches sur le béribéri. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1931, vol. XLVII, n° 5, pp. 505-578.

(2) JANSEN, KINNERSLEY, PETERS et READER. Action curative de la vitamine antinévritique du riz. *Biochem. J.*, 1930, vol. XXIV, n° 6, pp. 1824-1826; COHEN (A. J.) et AZIR. Bijdrage tot de kennis van de werking van vitamine B (JANSEN and DONATH) bij beriberi. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1932, June 7, vol. LXXII, n° 12, pp. 738-761; AALSMEER (W.-C.). Enkele waarnemingen bij de behandeling van lijders aan beriberi. *Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië*, 1932, Feb. 15, vol. LXXII, n° 4, pp. 206-212; VAN VEEN (A.-G.). Over het B¹-vitamine-gehalte van geslepen rijst en van zilvervliesrijst. *Ibid.*, 1932, Aug. 16, vol. 72, n° 17, pp. 1146-1150; VAN VEEN (A.-G.). *Meded. Dienst. d. Volksgezondheid in Nederl. Indië*, 1931, vol. XX, Pt. 2, pp. 73-79; NORMET et GAFFIÉRO. Polynévrite d'origine vraisemblablement béribérique avec complications cardiaques chez un Européen. *Bull. Soc. méd. chir. Indo-Chine*, avril 1932, pp. 314-327.

(3) OHMORI (KENTA), OKAMOTO (HISATA), HARA (MINORO), NAKAMURA (SOJI) et KUROKAWA (KIYOKUKI). Studien über das sogenannte Oryzatoxin als Ursache der Beriberi-Krankheit. *Kisato Arch. Exper. Med.*, 1931, oct., vol. III, n° 4, pp. 315-340.

(4) Mme RANDOIN et H. SIMONNET. Les vitamines. Colin, 1932. Les données et les inconnues du problème alimentaire. *Les Presses universitaires de France*, 1927.

(5) STRAUSS et CASTLE. The Extrinsic Deficiency Factor in Pernicious and Related anemias. *The Lancet*, 16 juillet 1932.

Le groupe des vitamines B se trouve surtout dans les substances riches en noyaux cellulaires : levure de bière, germes de céréales, cervelle, foie, certains légumes, etc...

JANSEN en 1929 a isolé, de 100 kg. de polissures de riz, 50 mg. de vitamine pure antibériberique.

JANSEN et DONATH ont réalisé une vitamine B pure injectable.

L'importance des troubles gastro-intestinaux, ralentissement du transit, assimilation diminuée des glucides, altération des sécrétions, infection de la muqueuse, diarrhée et constipation, sont bien connus chez les individus carencés en vitamine B (GROSS, MAC CARRISSON, EDDY, SHERMAN, MAC COLLUM, ROWLANDS et BROWNING, L. RANDOIN, R. LECOQ, etc..., voir à ce sujet la revue de R. CLÉMENT sur « Vitamines B et fonctions digestives ». *Presse médicale*, n° 75, 17 septembre 1932, pp. 1420-1422).

Les indigènes de nos Colonies, particulièrement les Annamites des classes miséreuses, ont une alimentation composée à peu près exclusivement de riz, en plus ou moins bon état de conservation (1), de poisson, d'une sauce complexe de poisson dite Nuoc-mâm, issu d'une putréfaction spéciale dont la fabrication a fait l'objet de publications récentes de Boëz. Très souvent la ration de poisson et de Nuoc-mâm est dérisoire. Ai-je besoin d'ajouter que la ration de légumes, riches en vitamines, est extrêmement faible; elle peut même manquer. En un mot ces populations ont une alimentation presque exclusivement composée de glucides, sans un apport suffisant d'azote. Il leur manque aussi du phosphore, du calcium.

La quantité minima de protides nécessaire à un individu pour le maintien de son équilibre azoté a pu être estimé par LAPICQUE à 1 g. par kg. de poids corporel, SIVEN à 0,45, HINDHEBE à 0,30. Cette dernière quantité n'est souvent pas atteinte.

De plus on sait que les protides sont assimilés à l'état de leurs acides aminés constitutifs.

Le rôle de chacun d'eux a été déterminé : tryptophane pour l'entretien, lysine et cystine pour la croissance, histidine et tryptophane pour la régénération globulaire (FONTÈS et THIVOLLE).

Si des maladies ont une cause microbiologique, on peut concevoir qu'il en est d'autres qui ont une cause biochimique.

En présence des malades carencés en acides aminés et vitamines B, il m'est presque impossible, au moins à l'hôpital, de leur donner un régime compensateur. De plus il est difficile de combattre des habitudes alimentaires nocives, certes, mais comment faire au meilleur compte possible et assez rapidement?

(1) Au sujet de la composition chimique des paddy et des différents riz, de leur altération, voir NOËL BERNARD et A. LAMBERT. Recherches sur le bériberï. *Archives des Instituts Pasteur Indochine*, n° 2, octobre 1925.

En novembre 1930, je me suis mis en rapport avec la maison BYLA pour la préparation d'un aliment-condiment, apportant sous le minimum de masse, avec la saveur la mieux adaptée au goût annamite les éléments biochimiques qui manquent à la ration.

Depuis deux ans et demi, j'ai traité des centaines de béribéri avec une préparation présentée sous forme de comprimés. Chaque comprimé contient 12 unités-rat de vitamine B de levure de bière. En 1921 (*C. R. Soc. Biologie*, 2 juillet 1921, LXXX, p. 198) H. PÉNAU et H. SIMMONET ont étudié l'action dans la polynévrite aviaire des extraits de levure de bière. De plus chaque comprimé contient des acides aminés, hydrolysats tryptiques des levures, exprimés en : leucine 0,60, cystine 0,05, histidine 0,04, arginine 0,05, polypeptides 0,66, soit 1,50, excipient quantité suffisante pour un comprimé de 2 g.

Je fais prendre 4 comprimés par jour, par repas deux comprimés avec du riz, du potage de riz, de poisson, du Nuoc-mâm. Certains malades les croquent avec gourmandise.

Depuis janvier 1933 j'ai fait prendre le même mélange sous forme de pâte, aromatisée au goût indigène. Cette pâte contient les amino-acides nobles, y compris le tryptophane, et une substance, contenue dans le groupe des mono-acides aminés de la caséine et stimulante, à pouvoir remarquable sur la croissance. La pâte est donnée à la dose d'une cuiller à soupe par jour, dose qu'on peut doubler et tripler. Dissoute dans un peu d'eau, ou bien mélangée avec les aliments, elle leur donne une saveur très appréciée des Annamites.

Ces préparations constituent un véritable condiment d'un goût bien préférable et d'une composition biochimique supérieure à certaines pâtes de poisson, qu'on a essayé de faire consommer.

Ce qui fait leur originalité, c'est qu'elles contiennent outre la vitamine B des acides aminés.

Leur conservation en est très facile, le prix très bas : ce qui est capital.

J'ai appliqué le traitement à des béribéris graves dont le diagnostic était indubitable, tous les examens cliniques, sérologiques, hématologiques, bactériologiques ayant permis d'éliminer des syndromes d'autre nature. Les selles ont été examinées à plusieurs reprises, l'ankylostomiase traitée. A part l'essence de chénopode donnée aux porteurs d'ankylostomes et d'ascaris, aucun autre traitement n'a été fait. Plusieurs dizaines de malades ont été suivis des mois, même revus deux ans après le traitement. J'ai observé une action très rapide, décisive dans les formes aiguës avec manifestations cardiaques. En quelques jours, une semaine au plus, cessent les phénomènes aigus d'insuffisance cardiaque, avec tachycardie, orthopnée, bruit de galop.

Les formes avec œdème sont rapidement amendées en deux à quatre semaines, les formes amyotrophiques avec paralysies flasques totales demandent un traitement plus long. Les malades, qui entrent, ne pouvant ni s'asseoir ni marcher, peuvent se tenir debout avec appui et faire quelques pas au bout de trois à cinq semaines, j'appelle ce stade marche 1. Le stade marche 2 (faire 20 m. sans appui) est obtenu en cinq à six semaines; le stade marche 3 (faire 50 m. au moins), le stade marche 4 (comme un individu normal) sont obtenus en deux mois en moyenne.

En 1930, 275 cas de bérubéri, 25 décès, soit 9,09 0/0. Avec le nouveau traitement en 1931, 322 cas, 23 décès, soit 7,14 0/0; en 1932, 274 cas, 8 décès, soit 2,80 0/0. Les décès se sont produits chez des malades arrivés mourants. En 1930 par rapport à la mortalité hospitalière la proportion de décès par bérubéri était de 10,77 0/0; en 1931 elle tombe à 10 0/0; en 1932 elle n'est plus que de 5,26 0/0. Dans mon hôpital en 1931, 9,05 0/0 des hospitalisés, en 1932, 7,92 0/0 pour bérubéri. En 1928 le nombre des hospitalisés pour bérubéri en Cochinchine a été de 3,425 avec 600 décès, soit une mortalité totale de 17,50 0/0 (1). Ces données numériques indiquent la gravité et l'extension du bérubéri.

Hôpital de Soctrang (Cochinchine).

Composition des laits au Maroc et alimentation des enfants,

Par G. BELLE.

Dans un travail récent (2) CURASSON établit une comparaison entre le lait des vaches européennes et celui fourni par des vaches congolaises et soudanaises.

Les chiffres qu'il a publiés suffisent, dit-il, « à condamner l'alimentation des enfants avec du lait de vaches africaines, et expliquent qu'en dehors de toute souillure celui-ci puisse aussi causer chez les adultes des accidents gastro-intestinaux par sa seule composition ».

Il conclut que, pour l'instant, il faut avoir recours exclusivement au lait de conserve, pour l'alimentation des enfants.

(1) CAZANOVE. Une enquête récente sur le bérubéri en Cochinchine. *Bull. Off. Intern. d'Hyg. Publ.*, 1931, 23 juin, n° 6, pp. 1059-1064.

(2) CURASSON. Note sur la composition du lait de vaches africaines et son utilisation dans l'alimentation des enfants et des adultes. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, t. XXVI, 1933, n° 3, p. 536.

S'il est exact de dire que les conditions hygiéniques, au milieu desquelles est effectuée la récolte du lait, soient défavorables, il est peut-être exagéré de soutenir que le lait de vaches africaines, en général, ait une composition tellement différente de celui des vaches européennes et du lait de femme. Les conclusions auxquelles s'est arrêté CURASSON s'appliquent sans nul doute à l'A. O. F. mais non point à toute l'Afrique. Elles sont discutables en ce qui concerne l'Afrique du Nord en particulier.

Nous avons effectué au Maroc au cours de ces derniers mois quelques analyses qui ont porté :

- 1° Sur des laits exclusivement marocains ;
- 2° Sur des laits de mélange.

Nous avons obtenu les résultats suivants, qui représentent une moyenne rapportée au litre de lait.

1° *Laits marocains*. — Ils ont été recueillis dans différents élevages, sur des animaux de tous âges ; les moyennes suivantes ont été calculées d'après 30 analyses de laits individuels.

		Extrêmes	
		Max.	Min.
Densité (à 15°)	1.032,9	»	»
Extrait sec	134,8	158	98
Matière grasse	41,00	60	16
Matières albuminoïdes	35,50	72	21
Lactose anhydre	51,19	63	45
Matières minérales	7,21	15	5

Les résultats obtenus par M. LAGNEAU, sur 26 analyses, au concours laitier de Meknès, en 1916, diffèrent très peu des précédents :

Densité	1.033,5
Extrait sec	135,3
Beurre	41,10
Caséine	34,50
Lactose hydraté	47,30
Matières minérales	7,00
Indéterminés	5,40

La moyenne, en matière grasse, obtenue à Fez, à la suite du concours laitier, fut, en 1919, de 45 g. 05 par litre de lait.

Laits marocains de mélange. — Comme composition moyenne de laits marocains de mélange, non mouillé, nous avons obtenu pour 38 analyses, les chiffres suivants :

Densité (à 15°)	1.030
Extrait sec	145
Matière grasse	45,00
Matières albuminoïdes	42,06
Lactose anhydre	51,94
Matières minérales	6,00

En ce qui concerne la quantité de beurre par litre de lait, les maxima constatés ont été les suivants : 108 g., 98 g., 65 g. Minimum : 11 g. 9.

2° *Laits de mélange.* — Ces laits ont été achetés chaque jour au marché de Casablanca et aux marchands ambulants indigènes. Ils étaient constitués par des laits marocains et par des laits provenant de vaches européennes (Hollandaises, Normandes, Montbéliardes, etc...) Les analyses ont porté sur 55 échantillons. Les résultats sont les suivants :

Densité	1.031,2
Extrait sec	212,91
Matières grasses	24,86
Matières albuminoïdes	39,68
Lactose anhydre	51,16
Matières minérales	7,21

Les maxima et minima trouvés sur ces laits marocains de mélange sont, par litre de lait :

	Maximum	Minimum
Pour le beurre	57 g.	15 g.
Pour les matières albuminoïdes	91 g. 60	11 g. 98
Pour le lactose	77 g. 12	43 g. 76

Ces données montrent que la composition des laits marocains est assez variable et que maxima et minima sont souvent représentés par des chiffres éloignés. Ces variations peuvent s'expliquer par le mouillage, fraude fréquente qui n'attire guère la sévérité du juge.

Le tableau suivant permet d'établir la comparaison entre la composition de ces laits, celle du lait de vaches européennes et celle du lait de femme.

	Lait de femme (PORCHER)	Vaches européennes (PORCHER)	Laits de mélange: vaches	
			Vaches marocaines (BELLE)	marocaines et européennes (BELLE)
Densité	1.032	1.030-1.032	1.032	1.031,2
Extrait sec	116	125-130	138	122,91
Mat. grasse	35	35-40	42	24,86
Mat. albumin.	15-18	30-34	37,5	39,68
Lactose	65-70	47-52	51,00	51,16
Mat. minérales	3	9-9,50	7,5	7,21

Un simple coup d'œil sur ce tableau suffit, pour constater que la teneur du lait en ses principaux constituants — qu'il soit fourni par des vaches marocaines ou par des vaches européennes — est

sensiblement la même. Seuls les taux des matières grasses et des matières albuminoïdes sont légèrement plus élevés chez les vaches marocaines.

La seule différence, qui puisse séparer le lait de femme du lait marocain, réside dans le fait que le taux des matières albuminoïdes est moitié moindre dans le premier que dans le second. La teneur en lactose est bien plus faible dans le lait marocain.

Les laits de mélange contiennent moins de beurre que les autres ; mais ils ont une teneur assez élevée en matières albuminoïdes.

A Alger, MUSSO et GERMAIN (1) constatent (305 analyses de laits de vaches Bordelaises, Comtoises, Hollandaises, etc...) que la plupart des échantillons individuels renferment 27 ou 28 g. de matière grasse par litre, 10 o/o ont une teneur en beurre comprise entre 12 et 26 g. Sur 305 vaches, 39 o/o ont fourni un lait contenant moins de 34 g. de beurre par litre et 47,8 o/o, moins de 36 g. La moyenne générale de beurre par litre fourni par les 305 animaux traits matin et soir a été de 35 g.

*.
* *

En résumé, les chiffres obtenus en Afrique du Nord (Maroc, Algérie) sont très éloignés de ceux obtenus par PIGNEUX et par ELS au Congo Belge, par CURASSON au Soudan.

Les moyennes sont beaucoup moins élevées ; seuls quelques laits individuels, très rares, ont une composition nettement différente de la normale.

Il semble donc, réserves faites sur les conditions hygiéniques de la récolte, que l'on puisse sans inconvénient alimenter des enfants avec du lait provenant de vaches marocaines ; ou mieux, afin d'éviter le risque de fournir exceptionnellement un lait trop riche en matières grasses et en matières albuminoïdes, avec des laits du commerce provenant du mélange de laits de vaches marocaines et européennes.

*Travail du Laboratoire de Recherches
du Service de l'Élevage du Maroc.*

(1) MUSSO et G. GERMAIN. Variation de la matière grasse du lait de vache dans la région d'Alger. *Le Lait*, 1931, pp. 924 et 1022.

Mémoires

Immunisation des rats contre la peste au moyen de suspensions concentrées de bacilles pesteux virulents lysés par le bactériophage antipesteux,

Par P. FLU.

Dans des publications (1) précédentes, j'ai exposé quelles étaient les considérations qui m'encourageaient à utiliser les bactériophages antipesteux comme moyen de solution pour des bacilles pesteux, et à me servir des produits de lyse ainsi obtenus pour l'immunisation contre la peste.

Il y a des microbes, nommés, « parasites-combles » « Vollparasieten » de BAIL, contre lesquels une immunisation par les corps des microbes est impossible. Ainsi il est impossible, ou à peu près, d'immuniser un lapin contre les bacilles de peste porcine en traitant l'animal avec les corps des microbes de peste porcine poussés sur gélose.

Par l'infection intrapleurale d'un lapin avec des microbes de peste porcine l'animal meurt. On trouve dans la cavité pleurale non injectée un exsudat dans lequel il y a une suspension de bacilles de peste porcine. Selon BAIL, cet exsudat contient aussi des produits, nommés *agressines*, qui sont formés par les bacilles de peste porcine, dans leur défense contre les forces d'attaque et de défense de l'organisme de l'animal infecté.

Cet exsudat est mélangé à de l'eau phéniquée à 5 o/o, jusqu'à ce qu'il se forme une solution de phénol de 0,5 o/o, puis centrifugé vigoureusement, et chauffé pendant 3 h. à 44° C. Avec cet exsudat, qui, selon BAIL, contient les agressines naturelles, on réussit à protéger les lapins par une seule, mais mieux vaut par plusieurs injections successives, contre l'infection de bacilles de peste porcine (doses montant à cent mille et un million de fois la dose mortelle).

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1929, t. C, p. 837; *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, Jaarg. 72, 2^e Helft. n° 35, 1929, blz. 4010-4020; *Zentralbl. f. Bakt.*, 1^{er} Abt. Orig. 1929, Bd. 113, s. 473-480; *Arch. f. Sch. u. Trop. Krankh.*, Beih. 3, Bd. 33, 1929, s. 223-232; *The Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, 1929, p. 1-45; *Gen. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, 1929, p. 1060-1072.

WASSERMANN et CITRON ont pu démontrer, que l'activité protectrice de tels vaccins d'agressines était due à la circonstance, que les vaccins contenaient les matières dissoutes des corps des microbes. En agitant des jeunes cultures sur gélose de bacilles de peste porcine et en manipulant de telles suspensions aqueuses de la manière décrite ci-dessus pour les exsudats, ils ont pu obtenir des vaccins, nommés : extraits aqueux d'agressines, qui immunisaient aussi vigoureusement que les agressines naturelles.

En partant de ces faits, j'ai préparé, à Batavia, des agressines aqueuses contre les bacilles pesteux. Ont été traités avec ces vaccins : 38 cobayes, 48 rats, 10 lapins, 20 singes, 30 rats blancs, avec résultats d'immunisation respectivement de 63,6 o/o, 28 o/o, 100 o/o, 85 o/o et 100 o/o.

Ces résultats sont très supérieurs à ceux obtenus contre la peste à l'aide de divers autres vaccins. Vaccin KOLLE et OTTO par b. pesteux avirulents vivants, cobayes 76 o/o ; par HAF KINE, rats 22.2 o/o ; par suspension de b. pesteux, rats 21.9 o/o ; vaccin FLU par extrait aqueux de b. pesteux, cobayes 73,9 o/o, rats 28 o/o ; par b. pesteux dissous dans bactériophages, cobayes 26,4 o/o, rats 91,2 o/o.

L'effet immunisateur de ces extraits est très bon, mais la fabrication en est difficile et les injections sous-cutanées chez les rats produisant des réactions locales virulentes, il est indésirable de les injecter à l'homme.

Lorsque je fus en possession de microbes pesteux virulents et de bactériophages très actifs contre ceux-ci, je me suis décidé à employer le bactériophage pesteux au lieu d'eau distillée comme moyen de solution.

L'immunisation de rats blancs contre la peste au moyen de suspensions concentrées de bacilles pesteux virulents lysés par le bactériophage antipesteux m'a donné.

85 rats traités, 58 immunisés.

60 rats témoins, 0 immunisé.

J'aboutis aux conclusions suivantes :

1° Il est possible de dissoudre une suspension concentrée de bacilles pesteux virulents, au moyen de bactériophages antipesteux, et ainsi d'utiliser une grande masse de corps de bacilles pesteux dissous, enfermés dans une quantité de liquide relativement petite ;

2° Un vaccin pareil donne, en expérimentant sur des rats blancs, la meilleure protection, par injections sous-cutanées 2 ou 3 fois de suite (protection de 91 o/o en infectant avec 400 fois la dose létale) ;

3° Quoique moins vigoureusement, il est néanmoins possible de protéger des rats après l'injection d'une seule forte dose de vaccin

(des 17 animaux injectés de 400 fois la dose léthale, 14 furent protégés);

4° Aussi bien chez le rat que chez l'homme, après l'injection de vaccin il ne se produit qu'une légère réaction.

Avant de passer à la communication des résultats d'une série d'expériences récentes, je désire discuter quelques publications d'investigateurs qui se sont occupés de l'immunisation contre la peste par les bactériophages pesteux. Ces bactériophages ont été généralement préparés selon la prescription de d'HÉRELLE. L'on ensemente un petit nombre de bacilles pesteux dans du bouillon puis on ajoute une petite quantité de bactériophage antipesteux à la suspension. Par ce procédé l'on obtient des liquides, qui, après la lyse, sont très pauvres en substances de bacilles pesteux, mais riches en bactériophages.

Il n'est pas possible d'obtenir une immunité contre la peste avec de tels liquides; je l'ai déjà démontré (1) en 1924, en collaboration avec d'HÉRELLE.

Dans une série de publications, COMPTON a fait connaître les résultats d'immunisation obtenus à l'aide du bactériophage antipesteux (2).

Il a employé un bactériophage de virulence moyenne, qui a été ajouté à un mélange d'une partie de culture de bouillon de bacilles pesteux, âgée de 24 h., et de 2 parties de bouillon stérile. Ce mélange a été mis pendant 24-36 h. à 37° C. et ensuite filtré sur terre d'infusoire et CHAMBERLAND L₂.

Des souris reçurent 0 cm³ 25 et 0 cm³ 5 de bactériophage et d'autres du vaccin pesteux ordinaire.

Pour contrôler l'immunité acquise les animaux ont été injectés avec 0 cm³ 1 à 0 cm³ 2 d'une culture en bouillon de bacilles pesteux âgés de 24 heures, délayée dans du bouillon stérile.

Une seule injection de bactériophage donna une protection partielle, qui se manifesta par la prolongation de la vie des animaux traités. Avec deux injections successives de bactériophage, 40 o/o des souris eurent une immunité absolue. Le vaccin pesteux ordinaire, appliqué de la même façon, ne donna aucune protection; il rend même les animaux plus susceptibles à une infection de peste.

En tout, 23 animaux ont été utilisés: 10 injectés de bactériophages (5 d'une et 5 de 2 doses) 9 de vaccin. Les 4 animaux témoins ont succombé après 3, 5, 7 et 8 jours. Tous les animaux traités par le vaccin moururent en 3-4 jours. Des animaux traités par le bactériophage, 3 sont morts, 2, 4 et 7 jours après l'injection de bacilles pesteux; 2 sont restés en vie.

(1) *Centralbl. f. Bakt., Orig.* I, Bd. 113, 1929; *Geneesk. Tijdschr. v. Ned. Ind.*, Deel 60, 1929; *Acta Leydensia edita*, etc. *Scholæ Medicinæ*, vol. IV, p. 6.

(2) COMPTON. *Journ. of Inf. Diseases*, vol. XLIII, 1928, p. 448-457.

Dans des publications ultérieures (1), COMPTON modifie un peu son protocole d'expérience. Il filtre sur CHAMBERLAND L. 5 ; le vaccin est gardé pendant 23 jours avant d'être employé. Pour contrôler l'immunité, il injecte aux animaux vaccinés 0 cm³ 2 d'une culture en bouillon de bacilles pesteux âgée de 24 h., mélangée à partie égale de bouillon stérile. Cette quantité contiendrait, selon lui, plusieurs millions de doses léthales de bacilles pesteux. La virulence des cultures pour les souris n'étant pas mentionnée il n'est pas clairement établi comment l'investigateur parvient à la fixation de la dose léthale. COMPTON ajoute : « Flu states that one millionth of platin loopfull of a 24 hours broth culture of *B. pestis* is a mortal dose for the rat », ce qui démontre que COMPTON a mal compris ma communication (2).

Je n'ai pas employé de culture bouillon, mais des suspensions de bacilles pesteux poussés sur gélose, et la virulence de la culture que j'ai utilisée pour les rats fut de 1/1.000.000^e partie d'une anse de platine de culture de peste sur gélose âgée de 24 h. Cette dose peut être différente pour chaque culture, spécialement si celle-ci n'est pas fraîchement isolée d'un malade ou d'un rat. Ce que j'avais communiqué est donc exclusivement valable pour la culture que j'ai utilisée et ne peut être généralisé pour n'importe quelle culture pesteuse.

Les souris traitées par Compton ont été injectées de 0 cm³ 2 à 0 cm³ 4 de bactériophage pesteux ; 14 jours après la dernière injection de bactériophage, ils ont été éprouvés.

Il conclut, qu'on obtient de meilleurs résultats en injectant le bactériophage trois fois au lieu de 2 fois. La proportion dans laquelle les animaux paraissent être immunisés est de 67 : 40.

Si le bactériophage est traité par la formaline, 80 o/o des animaux sont protégés. L'immunité survenue, ne doit pas, selon COMPTON, et cela en parfait accord avec ce que j'ai manifesté dans mes publications, être attribuée au bactériophage, mais aux substances dissoutes du microbe pesteux.

HARVEY PIRIE, lui aussi, fit des essais avec un bactériophage pesteux et notamment avec un bactériophage antipesteux Doelen A, qu'il a reçu de moi, ainsi qu'avec un bactériophage antipesteux de d'HÉRELLE.

Il mit 250.000.000 de bacilles pesteux par centimètre cube de bouillon et fit agir les bactériophages. Comme animal d'épreuve il se servit de rat.

Il n'a pas constaté aucun degré d'immunité chez les animaux inoculés

(1) *Ann. Inst. Past.*, t. XLV, 1930, p. 754-767.

(2) *Journal of Inf. dis.*, t. XLVI, 1930, p. 152-160.

avec une seule dose de 0 cm³ 05 et de 0 cm³ 5 du bactériophage et infectés de peste 1, 2 et 4 semaines plus tard.

Ce résultat correspond parfaitement avec ce que j'ai constaté moi-même.

Une immunité plus forte a été constatée chez des rats qui recevaient 2 doses successives de 0 cm³ 5 de bactériophage, et encore une meilleure chez ceux qui recevaient 5 ou 6 injections de suite.

Comme il apparaît de mes publications précédentes et surtout de ce que je vais communiquer tout à l'heure, l'expérimentateur a employé des vaccins si pauvres en produits pesteux que seulement un très grand nombre d'injections pouvaient donner un bon résultat. Il ne faut pas s'étonner qu'il conclut : « Bacteriophaged *B. Pestis* is only effective as a prophylactic against plague when given in repeated dosis, and the use of such a bacteriophage preparation cannot be recommended in preference to ordinary plague vaccines. »

« From the strictly practical point of view the experiments must be taken as indicating that unless improvements in technique can produce something better, bacteriophaged *B. pestis*, cannot eventually take the place of ordinary plague vaccines for immunisation against plague. For that purpose something more potent and more uniform in its action is required, and moreover something which will be effective with one or at most, two inoculations (1).

Enfin NAIDU et JUNG ont effectué plusieurs recherches comparatives sur différents vaccins pesteux (2).

Ils ont préparé leur bactériophage de la manière ordinaire avec un petit nombre de bacilles pesteux par centimètre cube du bouillon, et injectèrent les animaux supposés immunisés avec 0 mg. 003 de suc de rate d'un animal mort de la peste. Environ 94 o/o des animaux ainsi infectés succombèrent environ 15 jours après l'infection.

Dans 3 expérimentations, 90 rats ont été immunisés avec 0 cm³ 5 de bactériophage antipesteux ou avec 0 cm³ 5 de vaccin HAFKINE. 3,3 o/o des premières, 1,1 o/o des seconds succombèrent.

87 animaux survivants du bactériophage et 89 survivants du HAFKINE ont été infectés. Après 15 jours, 74 des animaux injectés de bactériophage et 15 de ceux injectés de HAFKINE moururent.

15 o/o ont été immunisés par le traitement de bactériophage, et 36 o/o par le traitement de HAFKINE.

HARVEY PIRIE, NAIDU et JUNG ont employé des suspensions de bactériophage pauvres en produits de bacilles, donc des suspensions, qui, comme je l'ai démontré en 1924 et en 1930, n'avaient que très peu d'action immunisante.

(1) *Publ. of. South african Institute for med. Res.*, vol. IV, 1929, p. 195-205.

(2) *The Indian Journal of Medical Research.*, vol. XVII, p. 199-213.

Il en est de même dans les expériences de COMPTON. Ses suspensions étaient encore insuffisamment concentrées.

Il est regrettable qu'il ait expérimenté avec des souris et qu'il n'ait pas fixé exactement la dose léthale de ses microbes d'épreuves, ce qui rend impossible la comparaison de ses résultats avec ceux des autres investigateurs, qui expérimentèrent avec des rats.

Depuis 1929, j'ai continué les recherches sur l'immunisation contre la peste par les produits de lyse des suspensions concentrées de bacilles de peste virulents.

Dans mes publications précédentes, une erreur s'est glissée : la suspension que j'ai utilisée ne contenait que 1.300.000.000 de bacilles par centimètre cube.

Le docteur SCHÜTZE du *Lister Institute* à Londres déterminait l'action de la suspension concentrée de bacilles pesteux lysée par le phage que je lui avais envoyé. Il trouva ce qui suit : (lettre du 13 avril 1930).

Vaccin	Culture sur agar (dose d'épreuve 1 000 M. L. D.)	Emulsion de rate (dose d'épreuve 1.000 M. L. D.)
Vaccin bactériophage FLU	62 0/0 protection	35 0/0 protection
HAFFKINE	55 0/0 »	21 0/0 »
Sérum-agar vaccin	35 0/0 »	14 0/0 »
Agar-vaccin	15 0/0 »	5 0/0 »

Il constata que mon vaccin est bien moins toxique pour les rats qu'aucun des autres, spécialement celui de HAFKINE.

Il n'a pas réussi à préparer un vaccin aussi clair que le mien.

Presque tous ceux qui ont effectué des expérimentations sur l'immunité contre la peste sont d'accord, pour reconnaître que l'immunisation est d'autant plus grande que les bacilles pesteux utilisés sont plus virulents.

Les essais d'immunisation avec des bacilles pesteux vivants avirulents font exception. Dans cette direction, les épreuves avec la culture Ma de KOLLE et OTTO, sont connues. Cette culture était avirulente pour des cobayes mais possédait des capacités immunisatrices vigoureuses. 78 0/0 des cobayes immunisés et 45 0/0 des rats immunisés étaient protégés contre une infection mortelle de bacilles pesteux.

KOLLE et OTTO avancent que toutes les cultures avirulentes ne conviennent pas pour l'immunisation.

Il me parut non invraisemblable que, parmi les cultures pesteuses

avirulentes de ma collection, il y en ait eu une ou plusieurs, qui, après action de bactériophages vigoureux, pussent convenir à l'immunisation contre la peste.

9 cultures, isolées de 1913 à 1918 chez des personnes mortes de la peste, ou des cadavres de rats, ont été utilisées pour l'expérimentation.

Ces cultures immédiatement après leur isolement, à la dose de 1.100.000^e à 1.000.000^e d'anse, sous la peau, tuaient cobayes et rats en moins de 5 jours.

Examinés 18 ans plus tard, on ne réussit à tuer ni cobayes ni rats, par injection d'une culture totale de peste sur gélose inclinée. Une suspension, contenant par centimètre cube 1 : 300.000.000 de bacilles âgés de 24 h., poussés sur gélose, a été mélangée à 2 cm³ de bactériophage antipesteux, pour chaque 100 cm³. Après un séjour pendant 24 h. à 37° C. les suspensions furent distinctement, mais pas entièrement éclaircies. Le liquide pas tout à fait clair a été filtré stérilement sur de la ouate.

Après avoir été mélangé d'un excès de chloroforme il fut encore mis pendant 12 h. à 37° C. On déversa le superflu de chloroforme et le liquide fut mélangé avec autant d'acide phénique nécessaire pour obtenir une solution de phénol de 0,5 o/o.

Après 5 jours on éprouva la stérilité au moyen de culture et d'épreuve sur l'animal. Des rats blancs reçurent, à intervalle de 5 jours, 0 cm³ 2, 0 cm³ 4 et 0 cm³ 2 du vaccin sous la peau. Aucune réaction.

Un mois après la vaccination, l'immunité a été éprouvée par culture de peste virulente (SUEZ) qui tue les rats à 1/1.000.000^e d'anse. La dose injectée sous la peau a été de 1/1.000^e d'anse, donc 1.000 fois la dose léthale.

Néanmoins les cultures avirulentes que j'ai employées immunisèrent très mal. Ceci paraît clairement en étudiant les résultats que nous donnons plus loin des épreuves faites simultanément, en employant des microbes virulents pour la préparation des vaccins.

De même, cette fois-ci, les rats immunisés par suspensions lysées de 1.300.000.000 de bacilles pesteux par centimètre cube ont été éprouvés par l'injection sous-cutanée de 1/1.000^e et de 1/10.000^e d'anse de la même culture virulente.

Un examen systématique m'apprit que l'immunisation devint d'autant meilleure qu'on augmente non seulement le nombre d'injections, mais aussi la dose de bacilles par injection.

J'ai examiné à quel point le vaccin, préparé avec des suspensions de plus de 1.300.000.000 de bacilles par centimètre cube, pouvait être utilisé pour l'immunisation.

Trois suspensions ont été préparées :

A, avec 1.200.000.000 de bacilles par centimètre cube.

B, avec 2.400.000.000 de bacilles par centimètre cube.

C, avec 4.800.000.000 de bacilles par centimètre cube.

Mélangé avec 2 cm³ de bactériophage antipesteux très actif par 100 cm³ de suspension il apparaît, après séjour de 24 h. à 37° C., que le vaccin A est devenu bien clair. Dans les vaccins B et C, il s'est produit un sédiment, composé de bacilles pesteux non entièrement dissous. Ces vaccins sont cependant beaucoup plus clairs que des suspensions restées comme témoins pendant 24 h. à 37° C.

Les suspensions ont été additionnées de chloroforme et traitées exactement selon la méthode décrite précédemment. Après mise d'acide phénique, ils demeurèrent pendant 5 jours à la température de la chambre.

Après avoir constaté leur stérilité, on examina leur pouvoir toxique, pour le rat.

Vaccin A.

Rat 1 avec 3 cm³ = 3.600.000.000 bacilles.

Rat 2 avec 6 cm³ = 9.200.000.000 »

Rat 3 avec 10 cm³ = 12.000.000.000 »

Vaccin B.

Rat 1 avec 3 cm³ = 7.200.000.000 »

Rat 2 avec 6 cm³ = 14.400.000.000 »

Rat 3 avec 10 cm³ = 24.000.000.000 »

Vaccin C.

Rat 1 avec 3 cm³ = 14.400.000.000 »

Rat 2 avec 6 cm³ = 28.800.000.000 »

Rat 3 avec 10 cm³ = 48.000.000.000 »

Tous les animaux montrèrent des signes d'agitation quelques minutes après l'injection. Ceux injectés avec 6 ou 10 cm³ du vaccin C ont manifesté en outre des légères secousses par tout le corps tel qu'on le voit après injection de grandes quantités de bouillon ou d'eau peptonée.

Le rat 2 du vaccin A mourut 2 jours après l'injection. A l'endroit de l'injection infiltration et un peu d'œdème. L'examen microscopique, ni la culture ne montrèrent des bacilles pesteux.

Le rat 1 du vaccin C mourut trois jours après l'injection. Rien, localement.

Le rat 3 du vaccin C eut des crampes cloniques 15 minutes après l'injection et mourut 1 h. après. Légère irritation au niveau de la piqûre.

Le vaccin n'est donc pas spécialement toxique.

Trois groupes de rats ont été ensuite immunisés avec les trois vaccins et éprouvés trois semaines plus tard. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant :

IMMUNISATION PAR VACCINS

	Nombre d'animaux	0,25, 0,5 et 0,75 cm ³ , à 5 jours intervalle	Infectés par 1.000 fois la dose létale	Infectés par 10 000 fois la dose létale	Durée entre infection et mort	Morts	Vivants
Vaccin A.	20 20	20 20	20	20	4 à 8 j. 2 à 7 j.	8 12	12 8
Vaccin B.	22 10	22 10	22	10	3 à 8 j. 3 à 5 j.	7 4	15 6
Vaccin C.	20 10	20 10	20	10	5 j. 4 et 9 j.	3 3	17 7
Contrôle.	10 10		10	10	4 à 6 j. 3 à 5 j.	10 10	0 0

Ce tableau montre nettement la supériorité du vaccin C. Le résultat était si encourageant, qu'une série d'épreuves avec un vaccin de 5.000.000.000 de bacilles par centimètre cube a été entamée.

Les animaux ont reçu de nouveau, par injection sous-cutanée, 0 cm³ 25, 0 cm³ 50 et 0 cm³ 75 de vaccin à l'intervalle de 5 jours. Trois mois plus tard l'immunité des animaux fut éprouvée, par injection sous-cutanée de 1/100^e d'anse de bacilles pesteux virulents (culture SUEZ, dose létale 1/1.000.000^e d'anse).

A côté de cette série une seconde a été commencée.

Les animaux ont été immunisés de la même manière, avec une suspension de microbes sans bactériophage. La suspension contenait 5.000.000.000 de bacilles pesteux par centimètre cube, et resta tout aussi longtemps à 37° C. que la suspension pourvue de bactériophage.

On laissa les deux suspensions pendant 36 h. à 37° C. Ensuite, après addition de chloroforme et un second séjour de 12 h. à 37° C., filtration sur de la ouate. Le filtrat est mélangé enfin à de l'acide phénique, jusqu'à ce qu'on obtienne une solution de 0,5 o/o de phénol. Après 5 jours la stérilité du vaccin est examinée.

Cette série a été faite, pour démontrer que l'immunisation doit être attribuée aux microbes; le bactériophage ne sert que de moyen de solution; il enlève au vaccin en grande partie sa tendance à provoquer des inflammations.

Tandis que la réaction locale ne se produit pas avec le vaccin bactériophage, les animaux ont réagi vigoureusement, à l'endroit de l'injection, après application de la suspension. Il y eut de grands infiltrats douloureux et parfois nécroses.

RATS IMMUNISÉS AVEC DES SUSPENSIONS LYSÉES PAR LE BACTÉRIOPHAGE
ET DES SUSPENSIONS ORDINAIRES (5.000.000.000 bacilles pesteux par cm³)

	Nombre de rats	0,25, 0,5 et 0,75 cm ³ à 5 jours d'intervalle	Dose létale = 1/1 000.000 d'anse; dose employée = 1/100	Temps entre infection et mort	Morts	Vivants
Avec suspension de bactériophage.	18	18	18	5 à 7 j.	2	16
Sans bactériophage.	18	18	18	5 à 8 j.	3	15
Contrôle	20		20	1 à 5 j.	20	0

Un autre groupe de rats a été immunisé avec le même vaccin de suspension lysée par le bactériophage conservé à une température de chambre pendant 4 mois. La moitié des animaux est infectée avec la même culture qui a servi à la préparation du vaccin, tandis que la seconde moitié est infectée avec la souche SARDJ. Les deux cultures sont portées au maximum de virulence pour des rats, par passages en série sur des rats. Tous les deux ont tué des rats après injection sous-cutanée de 1/1.000.000^e d'anse.

Deux autres groupes de rats ont été injectés (en une seule fois) de la dose sous-divisée en 3 injections pour les autres. Le résultat apparaît par le tableau suivant :

IMMUNISATION PAR VACCIN DE SUSPENSION LYSÉE PAR LE BACTÉRIOPHAGE
AGÉ DE 3 MOIS (5.000.000.000 bacilles par cm³).

	Nombre de rats	0,25, 0,5 et 0,75 cm ³ à 5 jours intervalle	Infecté par 1/100 anse	Temps entre infection et mort	Morts	Vivants
Vaccin souche						
Suez	18	18	Suez	4 à 6 j.	2	16
id.	18	18	Sardj	3 à 6 j.	6	12
id.	9	1 inj. de 1,5 cm ³	Suez	2 à 4 j.	6	3
id.	9	id. 9	Sardj	1 j.	1	8
Contrôles	10		Suez	2 à 5 j.	10	0
	10		Sardj	2 à 6 j.	10	0

Le tableau ci-dessus révèle clairement la forte immunisation des vaccins phage lysés employés. *Ils donnent une protection d'une vigueur, qui jusqu'à présent n'a été encore obtenue par aucun autre vaccin.*

L'examen des 54 rats qui ont été immunisés trois fois de suite avec une dose de 0 cm³ 25, 0 cm³ 50 et 0 cm³ 75 montre que 44, soit 91 0/0, pouvaient endurer une infection par bacilles pesteux montant à 10.000 fois la dose mortelle.

Une seule dose du vaccin donne une protection bien moins forte : des 18 animaux immunisés ainsi, 12, soit 66 0/0, sont restés en vie après l'infection par 10.000 fois la dose mortelle.

Institut Médecine tropicale de Leiden.

La vaccination contre la fièvre jaune,

Par J. LAIGRET.

Depuis 1927, la fièvre jaune ne s'est jamais éteinte en Afrique occidentale. A Dakar, quatre mois à peine après la fin de l'épidémie, le 30 avril 1928, un tirailleur indigène mourait à l'hôpital avec ictère, albuminurie de 5 g. 50 par litre et *vomito negro* (1). C'était le moment où les services d'hygiène fonctionnaient avec le maximum de moyens matériels et de personnel ; on venait de procéder à la désinsectisation de la ville entière, maison par maison. Au Soudan, l'année suivante, un cas sporadique, exactement semblable, était rapporté (2). Plusieurs cas ont été signalés, en 1930 et 1931, dans la Haute-Volta et la Côte d'Ivoire. Enfin, au cours du dernier hivernage, la maladie a repris, en plusieurs points de la colonie à la fois, un caractère manifestement épidémique.

On ne discute plus aujourd'hui l'existence du typhus amaril à l'état permanent en Afrique occidentale. Cette notion ne change rien aux lois fondamentales de la prophylaxie. Elle ne fait, au contraire, que les rendre aujourd'hui plus que jamais nécessaires.

L'idée de la vaccination contre la fièvre jaune a pris corps du jour où l'on a réussi à transmettre la maladie aux singes. HINDLE annonça avoir immunisé le *M. rhesus* avec des organes virulents, prélevés sur des singes et soumis à l'action du formol ou de l'acide phénique. DE BEAUREPAIRE-ARAGAO prépara à son tour un vaccin formolé et phéniqué dont l'essai fut fait sur la population de l'Etat de Rio. PETTIT et STEFANOPOULO ont préparé également un vaccin formolé ; ils lui ont donné le nom d'anavirus. LEMOS MONTEIRO,

(1) Observation personnelle inédite.

(2) Cf. ce *Bulletin*, XXII, 1929, p. 612.

DAVIS ont utilisé des vaccins chloroformés. De l'ensemble des rapports publiés, il ressort que les essais de vaccination avec le virus mort ont échoué; c'est à cette conclusion que s'est ralliée la Commission de la Fièvre jaune de l'Office International d'Hygiène Publique, le 22 octobre dernier.

C'est incontestablement à SELLARDS que revient le mérite d'avoir posé le premier le problème de l'utilisation du virus de THEILER pour l'immunisation de l'homme contre le typhus amaril. MAX THEILER avait montré que le virus de la fièvre jaune, inoculé aux souris blanches par la voie cérébrale, provoque, chez ces animaux, une encéphalite mortelle et perd, après un certain nombre de passages (42 dans ses expériences), le pouvoir d'infecter les singes. SELLARDS confirma ces constatations et établit, ce qui ne ressortait pas nettement des premières expériences de THEILER, que les singes, traités par le virus de souris, étaient immunisés contre l'inoculation ultérieure du virus amaril normal, mortel pour les témoins. Ayant constaté, d'autre part, que les stégomyias nourris sur ces macaques ne s'infectent pas, SELLARDS pensa qu'on pourrait, dans certaines circonstances épidémiologiques, tenter l'inoculation à l'homme.

Aujourd'hui, le caractère, non alarmant mais sérieux, de la situation sanitaire en Afrique occidentale engage à reprendre cette suggestion. Des travaux déjà nombreux permettent, à l'heure actuelle, sinon de résoudre le problème, du moins de le discuter avec profit. Trois questions doivent être envisagées : a) *Le virus de souris immunise-t-il l'homme contre la fièvre jaune?* b) *Est-il dangereux pour l'homme?* c) *Peut-il passer par stégomyias et quels seraient les dangers de ce passage?*

A. — La réponse à la première question est facile : tous les hommes, inoculés avec le virus vivant de souris, ont acquis le pouvoir protecteur, c'est-à-dire qu'après un délai de 15 jours en moyenne, leur sérum s'est montré capable de neutraliser le virus de souris et de protéger les singes contre l'inoculation, pratiquée en même temps ou quelques heures plus tard, du virus amaril normal, mortel pour les animaux témoins.

De telles propriétés du sérum ne se rencontrent, dans les conditions naturelles, que chez les individus guéris de la fièvre jaune et, dans les conditions expérimentales, chez les animaux immunisés contre cette maladie. C'est un témoignage d'immunité acquise contre le typhus amaril. Sa signification est considérable.

A l'heure actuelle, la constatation en a été faite sur un nombre de vaccinés, au moins égal à 40 à notre connaissance. Nous comptons, dans cette évaluation, 14 cas personnels, 15 cas de

SAWYER (1), 5 cas de BEAUREPAIRE-ARAGAO, 3 observations inédites que leurs auteurs nous ont signalées et 3 cas de contamination accidentelle (BERRY et KITCHEN). On ne connaît pas encore d'individus qui, inoculés avec le virus vivant de souris, n'aient pas acquis le pouvoir protecteur.

Il n'est pas sans intérêt de préciser la quantité de virus nécessaire pour faire apparaître les anticorps dans le sang humain. Elle correspond, dans nos expériences, à la dose minima mortelle pour la souris par voie cérébrale (unité-souris). Nous avons même vu, dans un cas récent, le pouvoir protecteur apparaître chez un vacciné qui n'avait reçu que le dixième de cette dose. On se fera facilement une idée du caractère infinitésimal de la dose vaccinnante en calculant qu'un cerveau frais de souris, de virulence moyenne, en contient 80.000. Retenons seulement qu'il suffit d'une trace du virus pour faire apparaître, chez l'homme, les substances protectrices témoins de l'immunité.

Nous ne savons pas combien de temps dure cette immunité, acquise à la suite de la vaccination. Elle est d'au moins 5 mois $1/2$ dans nos observations personnelles. Il est probable qu'elle dépasse ce chiffre de beaucoup.

On peut conclure que le virus de souris immunise l'homme contre la fièvre jaune; la preuve en étant donnée par le test de protection qui ne s'est jamais montré en défaut et qui identifie, d'une manière absolue, au point de vue sérologique, le sang d'un sujet vacciné et celui d'un malade guéri du typhus amaril.

B. — L'inoculation du virus de souris est-elle dangereuse pour l'homme?

Lorsque nous avons commencé nos recherches, on n'avait d'indications sur ce point que celles fournies par les premières expérimentations sur les macaques et par l'observation de trois cas humains, consécutifs à des contaminations de laboratoire.

Chez les singes, on avait constaté l'innocuité du virus de souris, introduit par les voies ordinaires d'inoculation : voie sous-cutanée ou péritonéale. Cette perte de la virulence apparaissait bien comme une conséquence de l'adaptation du virus au cerveau de la souris : elle n'était devenue complète qu'après un certain nombre de passages.

On vit, tout de suite, que cette perte de la virulence n'était pas définitive. Par la voie cérébrale, le virus de souris tuait encore les

(1) La séro-vaccination, employée par SAWYER et par ARAGAO, détermine une immunisation active (cf. ci-dessous) qu'il est légitime, en conséquence, de porter ici à l'actif du virus de souris.

macaques. En général, les singes, inoculés dans ces conditions, mouraient d'encéphalite sans présenter les lésions de la fièvre jaune. Toutefois, au cours des passages intracérébraux que SELLARDS a faits, il a observé, une fois, la dégénérescence hépatique et le *vomito negro*. STEFANOPOULO a confirmé récemment cette constatation.

Même par les voies ordinaires d'inoculation, il semble bien qu'exceptionnellement des virus, depuis longtemps adaptés à la souris, ont pu provoquer chez les singes des infections mortelles. Ces cas n'étaient pas encore connus quand nous avons commencé nos recherches.

Chez l'homme, c'est d'une manière parfaitement silencieuse que tous les vaccinés de SAWYER, ceux d'ARAGAO et 11 des nôtres ont acquis l'immunité à la suite de l'inoculation du virus de souris. Par contre, nous avons observé la fièvre chez 3 de nos vaccinés.

Nous avons exposé dans un précédent mémoire (1) l'étude clinique et expérimentale de ces 3 derniers cas. Nous n'en reproduisons ici que les parties essentielles.

Nous avons d'abord vacciné, en plusieurs séances, 5 sujets : dix cerveaux de souris avaient été utilisés pour cette première série de vaccinations ; aucun trouble n'avait été observé. Avec un onzième cerveau, nous vaccinons, en une seule fois, 7 personnes. La quantité de matériel virulent, égale pour toutes, avait été largement dépassée au cours des essais antérieurs. Après des incubations très longues, de 13 et 15 jours, trois des vaccinés présentent de la fièvre : chez l'un, maladie fébrile de 4 jours sans autre signe que la fièvre et une très légère albuminurie ; chez les deux autres, réactions plus accentuées, d'une durée de 8 et 10 jours, avec légère albuminurie, ictère (discret), symptômes nerveux particulièrement marqués et phénomènes hémorragiques du côté des poumons (crachats sanglants).

Nous avons d'abord pensé à une infection surajoutée. Mais ni les cultures, ni les inoculations (multiples) du sang des malades à des souris, à des cobayes et à un *Mac. rhesus* ne nous ont donné le moindre résultat.

Nous n'avons donc pas eu la preuve directe de l'infection amarilique. Nous n'avons eu, de celle-ci, que le témoignage indirect habituel par le pouvoir protecteur des sérums. Ceci nous paraît suffisant pour conclure que le virus de souris, incontestablement modifié dans sa virulence, peut encore, tout au moins dans certaines conditions, provoquer chez l'homme une maladie fébrile.

Nos trois malades étaient des sujets porteurs de lésions syphiliti-

(1) *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, XXI, 1933, n° 3, p. 412.

Bull. Soc. Path. Ex., n° 6, 1933.

ques du système nerveux ; il était permis de supposer que le virus avait trouvé, au niveau de ces lésions mêmes, des conditions favorables à son développement. On connaît l'expérience de SAWYER : la souris blanche n'est pas sensible à l'inoculation intrapéritonéale du virus ; mais si, en même temps qu'on l'inocule dans le péritoine, on traumatise le cerveau de l'animal, par exemple en y injectant un peu d'amidon, le virus se fixe sur les centres nerveux et l'encéphalite apparaît. Cette explication convenait mal pour ce que nous avons observé ; nous avons traité par le virus de souris d'autres malades semblables, ils n'avaient pas réagi.

La raison des réactions fébriles nous est apparue lorsque, comparant nos deux séries de vaccinations, la première qui nous avait donné de bonnes immunisations sans fièvre et la seconde à la suite de laquelle trois vaccinés avaient été malades, nous avons constaté une différence très nette, de l'une à l'autre, dans l'activité des passages correspondants. A l'époque des premières vaccinations, 59 o/o des souris de passages mouraient entre le 6^e et le 10^e jour, 18 o/o s'infectaient tardivement, 13 o/o survivaient ; au contraire, le passage correspondant à la seconde série de vaccinations, tuait toutes les souris du lot témoin aux 6^e et 7^e jours. Complétant cette enquête rétrospective, nous avons pu établir que nos premiers vaccinés avaient été inoculés, et réellement immunisés, avec des doses de virus très faibles, correspondant, en général, à une dose mortelle de souris (une unité-souris) ; tandis que les vaccinés de la seconde série avaient reçu chacun 1.600 unités-souris (1 cm³ d'une suspension à 1/10.000^e dont 1/16^e de centimètre cube au millionième tuait la souris).

Les titrages nous ont confirmé depuis qu'il existe de grandes variations dans la virulence des cerveaux. Il est indispensable désormais d'en tenir compte pour les inoculations humaines : à des doses importantes de virus, l'homme peut réagir non seulement par de la fièvre, mais par une véritable maladie ; au contraire, jusqu'à présent du moins, les doses faibles ont déterminé des infections exclusivement inapparentes qui ont toujours été suivies d'immunité. C'est uniquement sur cette donnée que le problème de la vaccination contre la fièvre jaune nous paraît actuellement pouvoir être résolu ; elle repose sur un fait fragile qui mérite d'être retenu parce que la fièvre jaune est une maladie grave, aujourd'hui de nouveau menaçante, et que tout ce qui peut arrêter son extension doit être essayé.

Par conséquent, le matériel, destiné aux vaccinations humaines doit être titré. Ce titrage est facile ; le virus de souris s'y prête remarquablement bien. On peut, en opérant avec une série de dilutions, déterminer avec une exactitude suffisante la dose mortelle

pour la souris (unité-souris). Pendant l'observation des souris d'épreuve (que nous avons fixée à 15 jours), la suspension mère est conservée au frigorifique à -15° , -17° ; sa virulence ne varie pas.

Après le titrage, la suspension sera utilisée pour la vaccination dans des conditions telles que la quantité injectée à l'homme corresponde à la dose juste suffisante pour faire apparaître les anticorps.

Nous avons vu qu'en général cette dose est égale à l'unité-souris. Il est préférable de commencer par une dose encore plus faible : un dixième d'unité-souris (Cette dose a suffi, dans un cas récent, à donner le pouvoir protecteur). Vingt jours plus tard, nous injectons 1 cm³ d'une suspension contenant 1,6 unité-souris par centimètre cube. Enfin, la vaccination est complétée par une troisième inoculation correspondant à 16 unités (1).

Or, lorsqu'on soumet au titrage les cerveaux des souris des passages courants, on constate que la richesse en virus est telle, pour la majorité d'entre eux, que l'ajustement aux titres indiqués ci-dessus nécessite des dilutions considérables. C'est, en tous cas, ce qui se passe actuellement pour notre virus. Nous avons donc pensé qu'il serait préférable d'utiliser des cerveaux moins actifs et, dans ce but, nous avons repris l'étude de l'atténuation du virus sous l'action du vieillissement à diverses températures.

Plusieurs chercheurs s'étaient déjà engagés dans cette voie. Ils l'avaient abandonnée parce qu'elle donne des résultats, en apparence, irréguliers. En réalité, la virulence des cerveaux étant déjà variable au moment même du prélèvement, il n'est pas possible d'espérer qu'elle soit régulière après atténuation. Peu nous importe, puisque nous avons le contrôle du titrage. Ce qui nous intéresse, c'est que les broyages (glycérinés), constituant nos suspensions mères de virus, perdent progressivement leur activité lorsqu'on les expose à la température du laboratoire (18° - 20°). Nous graduons cette atténuation, comme on le fait pour les moelles rabiques soumises à la dessiccation, c'est-à-dire que nous exposons nos broyages à la température ordinaire pendant des délais variables; un à cinq jours. Les échantillons sont ensuite placés au frigorifique, puis titrés. Ceux qui, après atténuation, tuent encore la souris au 1/10.000^e sont rejetés comme trop actifs. Ceux qui tuent la souris au 1/1.000^e sont utilisés comme troisième vaccin (1 cm³ de cette dilution contient 16 unités-souris). Les

(1) Il est probable que, lorsque des essais plus nombreux auront perfectionné la technique, on pourra vacciner en deux ou une seule fois. Pour l'instant, il nous paraît recommandable de maintenir le principe des trois inoculations, à vingt jours d'intervalle.

broyages qui ne tuent qu'au 1/100^e sont conservés pour la préparation du deuxième vaccin (1 cm³ de leur dilution 1/1.000^e, contient 1,6 unité-souris). Enfin, les virus, atténués au point de ne plus infecter la souris, sont réservés comme premier vaccin.

Telle est, dans ses grandes lignes, notre technique des vaccins glycerinés titrés. Comme on le voit, c'est la technique initiale que nous employions dès le début de nos essais avec SELLARDS, à laquelle nous avons apporté la double garantie de l'atténuation préalable et du titrage.

Nous faisons, en ce moment même, des essais avec des vaccins secs. Leur préparation est plus délicate. Le principe est le même : atténuation, titrage et ajustement à 0,1, 1,6 et 16 unités-souris. Mais la technique de préparation de ces vaccins secs nécessite encore des tâtonnements.

Nous devons dire ici un mot de la séro-vaccination. SAWYER et ses collaborateurs en ont obtenu d'excellents résultats que de BEAU-REPAIRE-ARAGAO, dans une publication récente, vient de confirmer. On sait que cette méthode consiste à injecter d'abord une certaine quantité d'un sérum protecteur, puis, en même temps ou quelques heures plus tard, le virus vivant (de souris). On admet que, dans ces conditions, s'installe d'abord une immunité passive due au sérum, puis une immunité active due au virus. Il ressort des expériences de SAWYER lui-même que l'immunité n'est définitivement obtenue qu'à la faveur d'un excès de virus non neutralisé par le sérum : si la quantité du sérum injecté est trop grande, il ne se produit pas d'immunité active ; si la quantité de sérum est trop faible, il y a développement du virus dans l'organisme et le sang est virulent. En définitive, ce qui vaccine, dans cette méthode, c'est le virus qui reste libre après l'action du sérum neutralisant (1) ; et il faut, pour éviter des accidents, qu'il ne reste que des traces de ce virus libre. C'est exactement le principe qui nous a guidés, SELLARDS et nous-même, notre but ayant toujours été d'inoculer des traces de virus, juste suffisantes pour déclencher l'immunité.

L'identité des deux méthodes, celle de SAWYER-ARAGAO et la nôtre, apparaît indiscutable lorsqu'on considère qu'à l'heure actuelle ARAGAO n'injecte plus, en tout et pour tout, que 3 cm³ de sérum protecteur. Cette injection est pratiquée six heures avant la première inoculation du virus. Les réinoculations se font ensuite sans sérum.

(1) En réalité, la question est beaucoup plus complexe. Chez ses premiers vaccinés, SAWYER injectait d'abord le sérum, puis un mélange de sérum et de virus neutralisé. Plus tard, il a injecté sérum et virus séparément en divers points du corps. C'est ce que fait également ARAGAO. Le mécanisme de l'immunité est probablement différent dans les deux cas.

Quoi qu'il en soit, avec ou sans sérum, le virus vivant doit être inoculé à doses très faibles. Cette précision, à notre avis, ne peut être obtenue que par le titrage préalable des suspensions.

C. La dernière question qu'il nous reste à envisager est celle du passage du virus par les moustiques. Personnellement, nous n'avons fait, sur ce point, aucune recherche. On pourra s'en étonner. C'est un miracle que l'Afrique du Nord n'ait jamais été envahie par la fièvre jaune. Travaillant à Tunis, nous nous sommes fait une règle de ne jamais y infecter des moustiques.

Mais d'autres chercheurs ont étudié cette partie du problème. En France, ROUBAUD et STEFANOPOULO ont tenté de l'élucider. D'après les résultats actuellement connus, il semble bien qu'il soit très difficile, sinon impossible, de reproduire la fièvre jaune par piqûres de stégomyias, nourris sur des singes infectés du virus de souris.

Chez des macaques, inoculés avec de grandes quantités de ce virus, le sang a pu se montrer virulent pour la souris (voie intracérébrale) sans être infectant pour les moustiques. Or, chez l'homme, tout au moins dans nos expériences personnelles, même dans les cas où les vaccinés ont présenté de la fièvre, le sang ne s'est pas montré virulent pour la souris (inoculée par la voie cérébrale).

Avec les doses très faibles dont nous recommandons l'emploi pour les essais de vaccination humaine, nous ne pensons pas que le virus puisse être assez abondant dans le sang pour que le passage à la souris soit réalisable, encore moins pour que les moustiques réussissent à s'infecter.

A supposer que cette éventualité puisse se réaliser exceptionnellement un jour, on est en droit de se demander si, au cours d'une épidémie de fièvre jaune, elle mériterait d'être prise en considération : le danger d'infecter quelques moustiques avec ce virus modifié qu'est le virus de souris ne devrait pas nous arrêter si, par ailleurs, la vaccination se montrait capable de limiter le danger, beaucoup plus grand, que comporte l'extension naturelle de la maladie. Mais, tant que la méthode ne sera pas sortie du domaine expérimental, nous devons tenir compte de l'infection possible des moustiques.

Ce point de vue nous a amené depuis longtemps déjà à suggérer que les premières vaccinations devraient être faites de préférence en France avant le départ pour les colonies. M. le Médecin Général Inspecteur BOYÉ propose que les médecins et les infirmiers, désignés pour servir dans des régions particulièrement contaminées, puissent être soumis à la vaccination avant leur embarquement. Ce projet est excellent.

Dans les colonies elles-mêmes, si des essais sont entrepris, il sera facile, en opérant d'abord sur un très petit nombre de sujets,

cinq ou six volontaires par exemple, de prendre à leur égard les mesures qu'on impose aux personnes en provenance de localités contaminées : liberté pendant le jour, isolement en chambre grillagée au coucher du soleil. Lorsqu'on se sera assuré, par l'observation de ces premiers volontaires, que leur sang n'est à aucun moment virulent pour la souris, que les stégomyias nourris sur eux ne s'infectent pas, on pourra, pour la suite des essais, considérer cette précaution comme superflue.

En résumé, la crainte de l'infection des moustiques impose, tout au moins pour les premiers essais, certaines précautions ; elle ne nous paraît pas devoir constituer, dans l'avenir, un obstacle à l'application de la méthode. Le danger réside dans l'inoculation à l'homme d'un virus vivant qui est certainement très éloigné déjà du virus amaril normal, qui immunise indiscutablement contre lui, mais dont l'injection de quantités importantes peut être nocive. L'organisme humain accepte, sans réagir, des traces de ce virus et il se trouve, heureusement, que ces traces suffisent à lui donner l'immunité. Cela doit encourager à poursuivre les essais, d'autant plus activement que les menaces épidémiques actuelles sont inquiétantes. Mais on ne saurait trop recommander l'utilisation d'un matériel de virulence atténuée, contrôlée par le titrage. Même avec cette garantie, l'immunisation par le virus vivant de souris reste une opération sérieuse qui doit être pratiquée et surveillée avec la plus grande prudence.

Institut Pasteur de Tunis.

Développement schizogonique et sporogonique d'une Coccidie, parasite de l'intestin du Triton alpestre,

Par Mme PHISALIX.

En 1887, AIMÉ SCHNEIDER a décrit et figuré le développement de l'ookyste de Coccidies parasitant l'intestin de quelques-uns de nos Tritons indigènes (*Molge cristata* Laur., *M. palmata* Schn., et *M. punctata* Latr.), très répandus au printemps dans nos mares pendant la période nuptiale.

L'auteur, pour un développement similaire, distingue deux formes, l'une sphérique, l'autre ovoïde, de l'ookyste mûr, qu'il considère avec raison comme très voisines, et qu'il désigne néanmoins sous les noms distincts de *Coccidium sphericum* et de *Coccidium proprium* (1).

Chez le Triton ponctué ou vulgaire (*Molge punctata*), P. L. SIMOND en 1897, observe le stade à éléments sexuels de macro et de micro-gamétocytes, qui précède la conjugaison et les figure, ainsi que l'ookyste mûr, de forme ovoïde (*Coccidium proprium*), en même temps qu'un corps à mérozoïtes au stade voisin de sa déhiscence. L'auteur établit ainsi les deux modes de reproduction du genre *Coccidium*, l'un asporulé ou schizogonique, dont les éléments fragiles assurent sa propagation sur place, car ils ne franchissent pas l'ampoule rectale, l'autre sporulé ou sporogonique, fixe pour une même espèce, et représentant le mode essentiel et exogène de propagation de la coccidie (2).

SIEDLECKI, reprenant peu de temps après la même question, fixe les détails de la conjugaison des gamètes et les phénomènes qui marquent le début de la sporulation. Les figures qu'il donne montrent qu'il s'agit de *Coccidium proprium*, sans que soit précisée l'espèce examinée (3).

Le mode de vie identique de nos tritons indigènes, aquatique tant que dure l'accouplement, terrestre et nocturne pendant le reste de l'année, posait la question de savoir si toutes nos espèces étaient semblablement parasitées. Il semble bien qu'il en soit ainsi, bien qu'à des degrés différents ; mais l'une d'entre elles, le triton alpestre (*Molge alpestris*, Laur.), est intéressante entre toutes, car on peut la rencontrer presque toute l'année à l'eau, de même d'ailleurs que l'espèce *Molge palmata* ; ces deux formes ont été en effet, récoltées dans des mares vers le 15 janvier, alors que les autres tritons sont à ce moment enfouis dans les anfractuosités du sol, et en état d'hibernation.

Les nombreux sujets que nous avons examinés, à toutes périodes de l'année, provenaient les uns du Jura (*Haute-pierre*, 800 m. alt.), d'autres des Alpes (*Le Fayet*, 2.100 m. alt.), d'autres encore des environs immédiats de Paris. Quelles qu'en aient été la provenance et la saison d'examen, ils n'ont jamais présenté qu'une seule espèce de Coccidie, dont ils m'ont permis de suivre tout le développement.

En dehors des Coccidies intestinales, le sang et les tissus des Tritons se montrent rarement infectés ; mais des parasites externes peuvent néanmoins envahir leur tube digestif d'une façon massive, tels des *Balantidium*, et créer une anémie grave, se traduisant par des troubles trophiques cutanés.

Technique. — Pour voir nettement les diverses formes de la Coccidie, il est essentiel de mettre à la diète les sujets, afin que leur intestin ne renferme aucun débris alimentaire. Ces conditions se rencontrent naturellement pendant la période nuptiale et pendant l'hibernation.

Un simple lavage de l'intestin, soit en totalité, soit par segments, avec quelques gouttes d'eau salée physiologique stérilisée, ramène les formes mises en liberté ; le délamination ou le produit de râclage de l'épithélium met en évidence les formes naissantes. Comme colorants le *rouge neutre*, la *safranine*, le *Giemsa* différencié par le tannin-orange, fixent chacun des détails particuliers. La plupart des frottis ont été fixés par l'*alcool-éther*.

Période d'invasion. — Les sporozoïtes mis en liberté dans l'estomac du sujet qui, avec ses aliments solides, a avalé des ookystes (les Batraciens ne boivent pas), rampent sur la muqueuse et arrivent dans l'intestin, dont l'épithélium convient à leur développement. Chacun d'eux traverse la cuticule d'une cellule, s'installe au-dessous, formant une petite masse qui, avec ses voisines, détermine l'apparence d'une nappe piquetée et granuleuse. Chaque groupe de sporozoïtes procédant de même dès les premières portions de l'intestin, on a ainsi des plaques d'invasion plus ou moins confluentes, bien visibles sur les frottis frais, et dont le rouge neutre colore les éléments en rouge vif.

Tous ces petits éléments restent sous-cuticulaires ; ils ne tardent pas en s'accroissant, à se différencier, et il devient possible, dès qu'ils ont atteint un diamètre de 3 à 4 μ de discerner ceux qui donneront des Schizontes de ceux qui donneront des éléments sexuels.

Schizogonie.

Corps à mérozoïtes, mérozoïtes. — Les plus jeunes corps à mérozoïtes se présentent sous la forme de petites sphères tangentes à la face profonde de la cuticule, et mesurent 4 à 5 μ de diamètre. Ils s'accroissent tout en demeurant un certain temps sphériques. Leur membrane mince renferme des granulations ternes d'aspect, confluentes, d'un diamètre de 2 μ à 4 μ . Au moment de la maturation, le protoplasme se condense autour des noyaux-filles provenant des bipartitions successives du noyau primitif, et apparaissent les mérozoïtes en forme de croissants allongés suivant l'axe du corps qui les a formés, en barillet, suivant l'expression consacrée. Mis en liberté à la surface épithéliale, ils entrent en déhiscence, et étalent leurs mérozoïtes, qu'on peut voir, dans l'eau de lavage de l'intestin, s'efforcer par leurs mouvements de rompre le dernier lien commun de contact, à l'un des pôles du barillet. Leur noyau est central et colorable en violet, leur protoplasme en bleu clair. Ils ont tous la même forme en croissant régulier ; mais présentent, quant à leurs dimensions, une particularité que j'ai déjà observée chez *Cyclospora Viperae* (4) : les corps à mérozoïtes mûrs, légèrement ovoïdes, ont des dimensions variables et donnent des mérozoï-

tes dont le nombre et la grandeur diffèrent : voici, exprimées en millièmes de millimètre les variations observées dans leurs dimensions :

Corps à mérozoïtes	Nombre de mérozoïtes	Dimensions
12,6-14,7 × 10,5	8-12	8,4 × 21
16,8 × 12,6	12-18	12,6 × 3
21 × 15	18	14,7 × 3
25 × 20	24	21 × 3

Sporogonie.

Microgamétocytes et microgamètes. — Les plus jeunes éléments, qui donneront les gamètes mâles, se distinguent déjà, alors que leur diamètre n'atteint que 4 à 5 μ . Ce sont des corps régulièrement sphériques, à paroi mince, à contenu hyalin, dans lequel sont disséminées sans contact entre elles, de 1 à 4 granulations graisseuses, très réfringentes. Après fixation et coloration ces microgamétocytes montrent un protoplasme coloré en bleu, les lacunes sphériques incolores correspondant aux granulations dissoutes, et, vers la périphérie, un noyau coloré en violet. Ces réactions resteront les mêmes au cours du développement ; mais le nombre des granulations s'accroîtra avant la différenciation des gamètes pour diminuer et disparaître ensuite. Les bipartitions successives du noyau initial donnent un certain nombre de petits noyaux ovalaires, ne dépassant pas 1 μ de long, et qui se portent vers la périphérie. Le microgamétocyte est ovoïde ; à sa maturation, il mesure 27 et 23 μ suivant ses deux axes. Il renferme 150 noyaux au moins, de 2 μ de long, autour desquels se condense le cytoplasme ; les petits corps qui en résultent, les microgamètes, sont prêts à se disperser. A ce moment, la membrane commune n'existe plus, seul un réticulum protoplasmique raréfié unit encore les éléments, et persistera un certain temps après leur évason. Chaque microgamète est un petit vermicule long de 6 μ 3 à 8 μ , légèrement aplati, car son diamètre apparent est de 1 μ 2 ou de 2 μ 4. Il est légèrement aminci à son extrémité postérieure, arrondi à l'antérieure ; pourvu d'un noyau très réfringent situé dans cette dernière moitié, et quelquefois subterminal. Après coloration, le noyau apparaît en violet, le protoplasme en bleu violacé. Ces petits éléments sont très mobiles ; émis par les microgamétocytes, libérés de leur kyste, ils se déplacent à la surface humide de l'épithélium intestinal, en quête d'un macrogamète à féconder.

Macrogamétocyte, macrogamète, ookyste. — Le jeune microgamétocyte apparaît au début comme une petite masse finement granuleuse de 2 à 3 μ de diamètre. En s'accroissant, elle s'allonge en fuseau et se pourvoit d'une membrane ; puis elle devient ovoïde et parvient à combler toute la largeur de la cellule-hôte. A son accroissement complet, elle mesure 25 et 20 μ suivant ses deux axes ; sa membrane est perméable aux colorants, et laisse voir un noyau central, en partie voilé par un réticulum protoplasmique bleu dont les mailles étaient comblées par les granulations grasses de réserve. Le macrogamète mûr est mis en liberté partielle ou totale à la surface épithéliale, où un certain nombre d'entre eux recouvrent les aires d'invasion ; il est prêt à être fécondé. La conjugaison s'effectue suivant le processus décrit par Siedlecki. Le macrogamète devenu œuf épaissit sa membrane qui devient imperméable aux réactifs, sauf à l'acide picrique, qui l'imprègne ainsi que le contenu, sans différenciation.

Au stade de la sphère centrale granuleuse, l'ookyste est toujours ovoïde ; mais au fur et à mesure que s'effectue le travail intérieur, il tend vers la forme sphérique, qu'il atteint à maturité, avec un diamètre voisin de 35 μ .

A l'intérieur, la masse sphérique, au lieu de se diviser intégralement, comme chez beaucoup de coccidies, émet successivement à sa surface 4 masses granuleuses, 4 sporoblastes, en forme de fuseau allongé, mesurant chacun 14 μ 7 de long sur 6 μ 3 de diamètre médian. Au milieu d'eux subsiste un reliquat finement granuleux, dont le centre est une vacuole pouvant atteindre jusqu'à 20 μ de diamètre.

Cette formation un peu spéciale des sporoblastes par une sorte de bourgeonnement de la masse granuleuse sphérique centrale, qui a été vue et figurée par SCHNEIDER (fig. 15 à 20 de son travail), a été également observée deux ans plus tard (1890) par THÉLOHAN chez la coccidie de l'intestin de la sardine, *Coccidium sardinæ*. Il a été vu plus tard (1898) par SIMOND chez le Triton ponctué, où j'ai aussi constaté son existence sur une vingtaine de sujets examinés. Il n'en constitue pas moins une particularité encore peu répandue.

Le développement du sporoblaste en sporocyste est conforme également à ce qu'a vu Schneider : sa masse granuleuse s'entoure d'une membrane, tandis que le noyau se divise en deux, qui gagnent respectivement les extrémités du sporocyste. Le protoplasme entoure ceux-ci, et une cloison de séparation oblique se constitue entre les noyaux des deux sporozoïtes, disposés tête-bêche sur un reliquat granuleux de segmentation. Ils ont tous deux la longueur du sporocyste, soit 14 μ 7, sur un diamètre de 2 μ 5 ou de 4 μ 2, indiquant que le sporozoïte, est un peu aplati.

Ainsi le développement complet de la coccidie intestinale du triton alpestre se montre conforme dans son ensemble aux descriptions partielles qui ont été faites par les auteurs précités pour la sporogonie chez le Triton crêté, le Triton palmé et le Triton ponctué. Il souligne aussi cette particularité, non signalée par les auteurs précédents, du polymorphisme des corps à mérozoïtes et des mérozoïtes.

Malgré l'absence de données numériques dans les descriptions « de la Coccidie des Tritons », les figures des mémoires des auteurs sont suffisamment précises pour permettre de rattacher la coccidie du Triton alpestre à l'espèce *Coccidium sphericum* de Schneider, alors que celle du Triton ponctué appartient à l'espèce *Coccidium proprium* du même auteur.

Il est en outre certain que la schizogonie, qui n'a été qu'entrevue par SIMOND, à propos du Triton ponctué, présente chez cette espèce, comme j'ai pu aussi le vérifier, le même polymorphisme que chez le Triton alpestre.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIMÉ SCHNEIDER. — Coccidies nouvelles ou peu connues. *Tablettes zoolog.*, t. II, p. 1-42, pl. V, 1887-1892.
2. P. L. SIMOND. — L'évolution des Sporozoaires du genre *Coccidium*. *Ann. Inst. Past.*, 1897, t. XI, p. 545-581; pl. XVI et XVII.
3. M. SIEDLECKI. — Reproduction sexuée et début de sporulation chez la coccidie des Tritons. *C. R. Soc. Biol.*, 1898, t. L, p. 663-665.
4. M. PHISALIX. — Coccidiose intestinale de la Vipère aspic à *Cyclospora viperæ* nov. sp. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1923, t. XVI, p. 637-642, 2 fig.; *Bull. du Mus. d'Histoire Nat.*, 1923, t. XXIX, p. 493.
5. P. THÉLOHAN. — Sur deux coccidies nouvelles, parasites de l'Épinoche et de la Sardine. *Ann. de micrographie*, 1890, t. II, pl. VIII, p. 21-30.

Recherches sur la valeur comparée et les corrélations des indices endémiques palustres au Tonkin,

Par M. FARINAUD.

C'est à J. VASSAL, en 1905, que l'on doit les premières recherches méthodiques d'index splénique en Indochine, lors de son enquête sur le paludisme du plateau de Lang-Bian. La notation spéciale des hypertrophies spléniques employée par cet auteur fut reprise par

N. BERNARD en 1919 à l'occasion d'une étude de l'endémie palustre dans les régions forestières de Cochinchine, puis par MORIN (1926) dès sa mission au Kontum, afin de permettre des comparaisons valables avec les données des premiers observateurs.

C'est également par la mesure de l'hypertrophie splénique que divers auteurs, GAIDE, LE ROY DES BARRES, DE RAYMOND, etc... ont apprécié l'intensité de l'endémie malarienne au cours d'enquêtes locales faites au Tonkin, mais le manque de précisions concernant le mode des examens rend le plus souvent difficile l'appréciation de la valeur relative des résultats annoncés.

Par contre MATHIS et M. LEGER, HEYMANN au Tonkin, comme BOREL en Cochinchine, ont limité presque exclusivement leurs recherches à l'index hématologique établi sur frottis minces ; mais il était permis de se demander si l'index plasmodique et l'index splénique donnaient des renseignements de même valeur.

La méthode actuellement employée en Indochine, par le Service Antipaludique des Instituts Pasteur, s'est efforcée d'obvier à ces inconvénients et de permettre une comparaison précise des divers groupes étudiés ainsi que des différents facteurs entrant en jeu dans la constitution de l'endémie palustre.

Cette méthode consiste essentiellement à relever simultanément chez tout sujet examiné (enfants de 2 à 12 ans nés dans la localité ou y séjournant depuis trois mois au moins) l'état de la rate et le parasitisme sanguin éventuel.

L'hypertrophie de la rate, ainsi que l'indiquent les frères SERGENT, est recherchée dans la station debout, procédé plus pratique pour les examens en série ; on l'apprécie d'après la notation suivante :

- 0 Rate non percevable.
- 1 Rate percevable.
- 2 Rate atteignant le rebord des fausses côtes.
- 3 Rate à mi-distance du rebord costal et de l'ombilic.
- 4 Rate atteignant l'ombilic.
- 5 Rate dépassant l'ombilic et envahissant l'abdomen.

Les rates 0 et 1 (non palpables) sont considérées comme négatives.

Les examens de sang sont pratiqués à la fois sur frottis minces et sur gouttes-épaisses.

Chaque prospection comporte en outre l'établissement d'une feuille spéciale de renseignements, mentionnant d'une part le nom et l'âge des enfants, d'autre part la taille de leur rate, et, éventuel-

lement, la variété d'hématozoaire en cause. Les résultats obtenus sont ensuite collationnés sur fiches récapitulatives (1).

Ainsi pratiquée, l'enquête, tout en restant médicale, offre une base solide à une étude épidémiologique détaillée et permet, par la comparaison critique des résultats obtenus, d'en préciser la valeur réelle.

I. — VALEUR COMPARÉE DE L'INDICE SPLÉNIQUE ET DE L'INDICE PLASMODIQUE COMME MOYEN D'INVESTIGATION.

Le Tonkin a été jusqu'à présent l'objet de la majeure partie des recherches effectuées en Indochine Nord par le Service Antipaludique. La documentation sur ce pays se présente ainsi plus abondante et surtout plus homogène. Elle concerne plus de 200 localités différentes appartenant à la presque totalité des régions atteintes par l'endémie malarienne et s'étend à deux années, 1931 et 1932, pendant lesquelles le paludisme a sévi avec une intensité inégale, de beaucoup plus marquée en 1931.

Au cours de ces deux années les examens ont porté sur 6.801 enfants (2).

1931, 3 685 ; 1.101 avec rate (31,50), 1.128 avec parasites (30,60).
1932, 3.116 ; 643 avec rate (20,63), 698 avec parasites (22,43).

Dès l'abord, il est intéressant de constater que, quelle que soit l'année considérée, chacune des deux méthodes de recherches donne sensiblement la même proportion de sujets infectés, tant splénomégamiques que parasités. Par contre d'une année à l'autre les chiffres, bien que restant comparables entre eux, sont en diminution sensible. Cette constatation concorde avec les données épidémiologiques générales sur l'intensité du paludisme en 1932.

Sans vouloir aborder la question complexe posée par SCHUFFNER, CHRISTOPHERS et plus récemment MAC DONALD, de la corrélation qui existe entre l'intensité de l'infection sanguine et l'apparition de l'immunité ou d'une splénomégalie, nous avons recherché de façon plus générale dans quelle mesure l'hypertrophie de la rate s'accompagnait de parasitisme sanguin et, inversement, quelle était la fréquence des splénomégalies chez les enfants présentant dans leur sang l'hématozoaire du paludisme.

(1) Cette méthode instituée par MORIN dès 1928 en Cochinchine (*Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, septembre 1929) a été reprise et perfectionnée à l'occasion des recherches faites ensuite au Tonkin (*Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, juin, 1931).

(2) A partir de juillet 1932 les faits ont été observés par le docteur MOREAU qui nous a fourni toute la documentation concernant cette période.

A la suite d'investigations poursuivies en Assam (Inde Anglaise) et à Sierra-Léone, MAC-DONALD (1931) a mis en valeur le fait que, dans ces régions, l'index plasmodique parmi les sujets ayant une grosse rate reste pratiquement constant entre 55 et 60 o/o et que, d'autre part, même par la méthode de la goutte épaisse, un seul examen de sang ne permet pas de découvrir plus de 60 o/o des infections. Ce sont ces points particuliers que nous avons tenté de vérifier.

En 1926 déjà, MORIN, dans ses recherches sur le paludisme dans la province Moi de Kontum, avait établi en Indochine des données analogues. Les examens de sang limités aux splénomégali-ques, « pour obtenir la certitude des diagnostics cliniques » avaient montré que, dans l'ensemble, 42,10 o.o des enfants présentant une grosse rate étaient porteurs de l'hématozoaire du paludisme.

En ce qui concerne les recherches hématologiques, VAILLANT, dès 1919, avait signalé que le pourcentage des résultats positifs variait en fonction du nombre d'examen- et qu'il fallait plus de 10 préparations pour déceler à coup sûr l'infection palustre. Les résultats positifs obtenus sur une seule lame lors de l'enquête actuelle sont d'ailleurs notablement supérieurs à ceux indiqués par cet auteur (33,3 o.o), cela probablement en raison de l'emploi de la goutte épaisse et de l'entraînement particulier du personnel affectué aux recherches.

A. — PARASITISME SANGUIN CHEZ LES SPLÉNOMÉGALIQUES

1931, 1.161 splénomégali-ques, 685 avec hématozoaires (59,00 o/o).

1932, 643 splénomégali-ques, 415 avec hématozoaires (64,54 o/o).

Moyenne, 1.804 splénomégali-ques, 1.099 avec hématozoaires (60,95 o/o).

B. — SPLÉNOMÉGALIES CHEZ LES PORTEURS D'HÉMATOZOAIRES

1931, 1.128 parasités, 685 splénomégali-ques (60,72 o/o).

1932, 698 parasités, 415 splénomégali-ques (59,45 o/o).

Moyenne, 1.828 parasités, 1.100 splénomégali-ques (60,24 o.o).

Ces résultats sont extrêmement cohérents et montrent la presque égalité des pourcentages relatifs des parasités chez les splénomégali-ques, et de ces derniers parmi les porteurs d'hématozoaires. Ces rapports paraissent en outre assez indépendants de la valeur absolue des index, splénique ou plasmodique. De 1931 à 1932 ces index baissent respectivement de 11 et de 8 o/o alors que le nombre des sujets parasités porteurs de grosses rates reste pratiquement au même taux, et que la variation du pourcentage des splénomégali-

ques en activité d'infection sanguine se fait en sens inverse, bien que dans des limites restreintes.

Dans l'ensemble on peut en conclure que la proportion relative des infections sanguines et des grosses rates paraît constante et reste aux environs de 60 o/o, quelle que soit la base de comparaison adoptée.

Il apparaît d'autre part que, quelle que soit la méthode utilisée, il n'est pas possible de mettre en évidence plus de 60 o/o des infections réelles.

On est ainsi amené à se demander quel est le rendement effectif des méthodes d'investigation employées et à tenter de corriger les données d'un index pris isolément soit, comme l'indique MAC-DONALD, en multipliant l'index plasmodique par un facteur basé sur la proportion des parasites chez les porteurs de grosses rates, soit, comme l'a préconisé M. LEGER, en calculant un index endémique total en groupant tous les sujets chez lesquels il est possible de déceler l'infection palustre.

Cet *index endémique total* donne pour les recherches effectuées les chiffres suivants :

	Total examinés	Rate + Parasites +	Rate o Parasites +	Rate + Parasites o	Infectés	
					Total	o/o
1931	3.685	685	443	476	1.604	43,52
1932	3.116	415	283	228	926	29,74

En essayant, comme l'indique MAC-DONALD, d'obtenir *l'indice d'infection réelle* en renforçant l'index plasmodique d'après un coefficient basé sur le pourcentage des sujets en infection active parmi les splénomégaliques, on obtient :

51,85 o/o en 1931 et 34,75 o/o en 1932

taux nettement supérieurs à ceux de l'index endémique total.

Ces chiffres théoriques ont l'intérêt de montrer que, compte tenu de tous les résultats positifs, les méthodes d'investigations utilisées ne laissent vraisemblablement échapper que de 5 à 10 o/o des sujets infectés, c'est-à-dire qu'elles présentent un coefficient d'approximation tout à fait satisfaisant.

Si l'on compare enfin le rendement effectif des investigations basées, soit sur la splénométrie, soit sur la recherche des hématozoaires, on constate qu'en 1931 l'examen des rates donne 72,4 o/o des cas d'infection contre 70,4 aux examens de sang; par contre en 1932 la proportion se renverse et l'on ne compte que 69,4 o/o des sujets infectés décelables par palpation de la rate contre 75,4 o/o de porteurs d'hématozoaires.

C'est donc en 1931, année où les index moyens sont le plus élevés, que l'index splénique se montre prépondérant. En 1932 au contraire, année d'index plus faibles, l'index plasmodique donne les renseignements les plus exacts.

Ces variations, bien que peu importantes, donnent la mesure de la sensibilité des méthodes employées. Elles cadrent en effet avec les notions signalées par SCHUFFNER. En cas d'endémie stable et de taux élevé, la recherche de l'index splénique donne les résultats les plus constants, tandis que l'index plasmodique présente une valeur plus manifeste dans le paludisme soit épidémique, soit de faible endémicité, cas dans lesquels des variations saisonnières plus accentuées ont un moindre retentissement sur l'hypertrophie de la rate. C'est précisément au-dessus du taux de 25 0/0 que selon l'échelle de CHRISTOPHERS se fait la répartition entre les régions d'endémicité modérée et de haute endémicité.

II. — PARASITISME SANGUIN ET SPLÉNOMÉGALIES

Une analyse plus poussée de ces divers documents permettait en outre de rechercher s'il y existait, comme il était logique de la supposer, une corrélation entre le degré d'hypertrophie de la rate et la fréquence des examens de sang positifs. MAC-DONALD, qui a abordé cette question, signale seulement dans ses conclusions qu'une grosse rate se trouve plus fréquemment associée à un examen de sang positif qu'une petite, mais il ne donne pas de chiffres précis.

En raison des minimes différences relevées entre 1931 et 1932, il est permis de grouper les résultats de ces deux années de la façon suivante :

1931-1932	0-1	2	3	4	5
Total des examens.	4.997	831	563	284	126
Sujets parasités	726	411	379	218	92
Pourcentage	14,52	49,45	67,31	76,76	73,00

Le pourcentage des infections sanguines découvertes est donc dans l'ensemble proportionnel à la taille de la rate. Deux points sont à signaler, la quantité relativement très faible d'examen positifs chez les non-splénomégaliés mais cette constatation n'a pas une valeur absolue, et, d'autre part, le fait que la fréquence des hématozoaires diminue avec les rates de 5. Cette discontinuité de la courbe est peu accentuée, mais très nette, chacune des deux années considérées, et serait probablement plus évidente en dissociant le groupe des rates de 5 selon les notations de SCHUFFNER ou de CHRISTOPHERS. Ce point est à rapprocher des observations

publiées par HEYMAN qui, dans 16 cas de rates volumineuses justifiables de la splénectomie ou d'un traitement radiothérapique, ne signale que 4 fois la présence de l'hématozoaire du paludisme.

La distribution des rates chez les non-parasités est également instructive. Dans l'ensemble, il est extrêmement rare de trouver des examens de sang négatifs associés à une rate hypertrophiée. Cette rareté est d'autant plus grande qu'il s'agit d'une rate plus volumineuse, c'est ainsi que le taux des rates de 5 se maintient au-dessous de 1 0/0.

SPLÉNOMÉGALIES CHEZ LES NON-PARASITÉS

1931		1932	
N	81,42	N	90,61
2	11,46	2	5,25
3	4,85	3	2,44
4	1,44	4	1,16
5	0,83	5	0,53

Il convient toutefois de remarquer que ce ne sont là que des chiffres relatifs. En valeur réelle le nombre de ces rates hypertrophiées avec examen de sang négatif, qui est de 476 en 1931 et de 228 en 1932 correspond, pour chacune de ces années, à 29,6 et à 24,2 0/0 de l'index endémique total.

III. — SPLÉNOMÉGALIES ET TYPES D'HÉMATOZOAIRES.

On admet communément que les infections à *P. vivax* s'accompagnent des plus fortes hypersplénies. C'est la conclusion de nombreux auteurs, et MARCHOUX, dans son *Traité du paludisme*, précise que « la splénomégalie signe la tierce bénigne ».

Il est donc intéressant de constater, qu'au Tonkin tout au moins, le dépouillement des fiches où sont collationnés en détail tous les éléments de cette enquête, montre que *P. malariae* semble l'emporter nettement par son action splénogène sur *P. falciparum* et même *P. vivax* qui se maintiennent sensiblement au même taux.

Pour 1931 et 1932 :

Total des examens, 567 *P. vivax*, 425 *P. malariae*, 834 *P. falciparum*.

Rates hypertrophiées, 319 *P. vivax*, 299 *P. malariae*, 481 *P. falciparum*.

Pourcentage, 56,26 *P. vivax*, 70,35 *P. malariae*, 57,79 *P. falciparum*.

Les variations annuelles sont peu accentuées. En 1931 les grosses rates sont plus nombreuses dans les infections à *P. vivax* (60,32 o/o), *P. falciparum* l'emporte en 1932 (61,39 o/o), mais, dans les deux cas, *P. malariae* garde une action splénogène nettement prépondérante.

L'influence particulière des trois variétés d'hématozoaires sur l'augmentation de volume de la rate apparaît encore plus nettement si l'on précise leur part respective dans la production des différents degrés d'hypertrophie, c'est-à-dire, suivant la notation adoptée, selon la fréquence avec laquelle on les trouve associés, à des rates négatives de 0 et 1, ou à des rates positives de 2, 3, 4 et 5.

ACTION SPLÉNOGÈNE DES HÉMATOZOAIRE

I. — Ensemble des examens.

<i>Pl. vivax</i>	<i>Pl. malariae</i>	<i>Pl. falciparum</i>
N. 43,72	N. 29,64	N. 42,20
2 22,39	2 19,05	2 24,24
3 17,45	3 24,23	3 21,22
4 11,81	4 18,11	4 8,87
5 4,63	5 8,97	5 3,37

II. — Rates positives entre elles.

<i>Pl. vivax</i>	<i>Pl. malariae</i>	<i>Pl. falciparum</i>
2 40,21	2 27,09	2 42,10
3 31,34	3 34,44	3 36,71
4 25,75	4 25,75	4 15,35
5 7,24	5 12,72	5 5,86

On peut établir cette fréquence, soit en tenant compte de la totalité des examens, que les rates rencontrées soient ou non hypertrophiées, ou mieux, pour mettre en valeur les oppositions, en comparant uniquement les rates positives entre elles.

Le premier mode de représentation montre que *P. malariae* se dissocie très nettement des autres parasites par un taux très faible des rates normales, inférieur à 30 o/o, alors que *P. vivax* et *P. malariae* se tiennent à égalité aux environs de 42 o/o.

Chaque hématozoaire présente d'ailleurs un type de courbe assez spécial.

Schématiquement, avec *P. vivax* on rencontre un taux assez fort, diminuant progressivement, de rates 2, 3 et 4. Les rates de 5 ne sont toutefois qu'en proportion légèrement supérieure à celle donnée par *P. falciparum*.

P. falciparum est essentiellement le parasite des rates moyennes, rates de 2 et de 3. On assiste dès les rates de 4 à une chute très nette de la courbe.

Le fait caractéristique est la proportion élevée de rates de toutes tailles rencontrées avec *P. malariae*. Relativement c'est ce parasite qui donne le nombre le plus considérable de rates de 3, de 4 et de 5. On a ainsi l'impression d'une infection massive et très homogène.

Ce rôle de *P. malariae* ne paraît pas d'ailleurs absolument spécial au Tonkin. On peut en retrouver des exemples dans plusieurs publications concernant l'endémie palustre en Afrique, continent où ce parasite est particulièrement abondant.

M. LEGER et BAURY en Guinée (1922) signalent, sur 12 splénomégaliques 5 cas d'infection à *P. malariae*.

BEDIER, LAURENCE et BAURY à Niamey (1924), constatent sur un ensemble de 88 sujets, 39,6 de porteurs de grosses rates dans les cas d'infection à *P. falciparum* 66,6 o/o avec *P. vivax* et 77,8 avec *P. malariae*.

Plus récemment LE DENTU et VAUCEL à Brazzaville (1927), sur un ensemble de 383 cas d'infection palustre, trouvent 11,25 o/o d'hypertrophies spléniques chez les sujets parasités par *P. falciparum*, 24 o/o dans le cas de *P. vivax* et 40 o/o avec *P. malariae*. Ces auteurs précisent que seul *P. vivax* a déterminé les hypertrophies à 4 travers de doigt.

P. malariae paraît donc susceptible de déterminer l'hypertrophie de la rate au moins au même titre que *P. vivax*. Les splénomégalies qui lui sont imputables passent cependant assez souvent inaperçues en raison de la part très faible qui lui revient généralement dans la constitution de l'endémie palustre. Son taux relativement élevé au Tonkin (22 o/o des infections totales) permet d'établir la réalité et l'importance de son action splénogène.

CONCLUSIONS

I. — En tant que moyens d'investigation, le dépistage des splénomégaliques, ou la recherche des porteurs d'hématozoaires donnent, au Tonkin, chez l'enfant, des résultats sensiblement équivalents.

II. — Comme l'a indiqué MAC-DONALD chacun des deux procédés ne permet de mettre en évidence que 60 o/o environ des infections réelles. L'indice splénique donne des résultats plus exacts en 1931, année de haute endémicité palustre; l'indice plasmodique est supérieur en 1932 où le paludisme a sévi avec moins d'intensité.

III. — Le pourcentage des infections sanguines découvertes chez les splénomégaliqes est dans l'ensemble proportionnel à la taille de la rate. Il paraît cependant diminuer nettement dans le cas de très grosses rates.

IV. — *P. malarice* possède au Tonkin une action prépondérante sur la production des splénomégaliqes : 70 o/o des sujets atteints par ce parasite présentent une rate hypertrophiée, contre 56 o/o dans le cas de *P. vivax* et 57 o/o dans le cas de *P. falciparum*.

P. malarice donne le plus volontiers des rates très volumineuses.

P. vivax provoque également, mais dans des proportions moindres, l'apparition de fortes splénomégaliqes.

P. falciparum est le parasite des rates moyennes.

Service antipaludique. Institut Pasteur de Hanoï.

BIBLIOGRAPHIE

- BEDIER, LAURENCY et BAURY (1924). — Index du paludisme à Niamay à la fin de la saison des pluies. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XVII, p. 327.
- N. BERNARD. — Paludisme. *Arch. Inst. Pasteur Indochine*, numéro du Centenaire de PASTEUR, p. 122.
- HEYMAN. — Traitement des rates paludéennes par la radiothérapie. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1925, p. 607.
- LE DENTU et VAUCEL (1927). — Index du paludisme à Brazzaville. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XX, p. 722.
- M. LEGER et BAURY (1922). — Index endémique en Guinée. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XV, p. 497.
- G. MAC DONALD (1931). — The mechanism of infection with malaria in children living under endemic and hyperendemic conditions. *Ind. Journ. of Med. Res.*, t. XVIII, p. 1347.
- MARCHOUX. — *Traité du paludisme*. Baillière, Paris, 1926, p. 209.
- H. G. S. MORIN (1928). — Le paludisme dans la province Moï de Kontum en 1926. *Arch. Inst. Pasteur Indochine*, n° 7, p. 61.
- H. G. S. MORIN (1929). — Considérations sur l'enquête malariologique en Cochinchine. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, sept. 1929.
- H. G. S. MORIN (1930). — Note sur le développement d'une campagne antipalustre en Cochinchine. *Arch. Inst. Pasteur Paris*, t. XLV, p. 641.
- H. G. S. MORIN (1930). — Le paludisme en Indochine. Développement des recherches étiologiques. *Ann. Institut Pasteur Indochine*, n° 12, p. 19.
- H. G. S. MORIN, M. E. FARINAUD et C. TOUMANOFF (1931). — Recherches sur le paludisme au Tonkin. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, juin 1931.
- SCHUFFNER (1919). — *Mededeelingen v. d. B. gen. Ned. Ind.*, t. IX, p. 1.
- VAILLANT (1919). — Note sur le dispensaire antipaludique du Gouvernement Militaire de Paris. *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XII, p. 549.
- J. VASSAL (1905). — Le Lang-Bian au point de vue du paludisme. *Bull. Economique Indochine*, 1905, p. 919.

Discussion.

M. MARCHOUX. — J'estime qu'en pays paludéen un observateur est très mal placé pour apprécier si le *P. malariae* joue, comme le veut FARINAUD, le principal rôle dans l'accroissement du volume de la rate. A Paris, les impaludations thérapeutiques faites sur les paralytiques généraux nous ont montré que la réaction splénomégallique se produisait presque exclusivement après infection par *P. vivax*. Des malades qui pendant deux années avaient eu constamment des parasites de la quarte dans le sang avaient une rate imperceptible par palpation.

M. CH. BROQUET. — Des courbes des valeurs de la rate moyenne, à chaque âge, dans des lots de 700 à 800 enfants de 1 à 6 ans, dans la quarte, la tierce bénigne et la tierce maligne, courbes établies par SICAULT (1) au Maroc (où la quarte prédomine sur le versant atlantique), il résulte le fait, déjà entrevu par CATANEI en 1925, que la quarte s'accompagne d'une hypertrophie splénique plus intense que la tierce bénigne. « Chez les enfants (indigènes) atteints de quarte, écrit SICAULT, la splénomégalie est au maximum. Et la quarte est la maladie la plus prémunisante ». Voilà des faits cliniques qui ne concordent pas avec les faits expérimentaux que nous signale M. MARCHOUX et avec l'opinion mainte fois exprimée par MARCEL LEGER que l'hypertrophie de la rate est surtout l'apanage de *P. vivax*.

D'autre part quand, en 1912, j'ai signalé à Tien-Tsin dans la Chine du Nord des primo-infections de paludisme à *P. vivax* chez des adultes européens n'ayant pas antérieurement séjourné dans des régions paludéennes, je n'ai pas observé chez ces sujets atteints d'une façon aiguë et massive de splénomégalies notables.

Je crois donc qu'en même temps que se poursuivent chez l'adulte les observations de malariothérapie nous devons nous efforcer de dégager plus clairement la part qui revient dans les splénomégalies d'origine paludéenne de l'enfant et de l'adulte, naturellement infectés, aux divers *Plasmodium* qui, comme on le sait, fréquemment coexistent ou se succèdent chez un même sujet suivant la saison et les facteurs climatiques et aussi la part qu'il faut attribuer dans ces variations à la race et aux différences de résistance des organismes.

(1) Etudes sur le Paludisme au Maroc, par G. SICAULT, *Bulletin de l'Institut d'Hygiène du Maroc*, n° 4, octobre-décembre 1932, p. 80, 81.

Thérapeutique intracérébrale de la paralysie générale. Présentation de malades,

Par G. FERDIÈRE.

J'ai l'honneur de vous présenter une dizaine de paralytiques généraux traités dans le service de l'Asile de Villejuif, dont je suis l'interne, par la « thérapeutique intracérébrale », méthode imaginée et mise en pratique depuis quelques années par M. Ducosté, médecin-chef du service.

Cette thérapeutique consiste à injecter les substances médicamenteuses directement dans la substance blanche des centres nerveux, après perforation du crâne ; nous vous en présentons l'application à la paralysie générale parce que c'est ici une affection exotique, le paludisme, qui sert d'agent thérapeutique.

On injecte dans le lobe frontal de 2 à 5 cm³ de sang extrait de la veine d'un sujet paludéen. Cette pratique, absolument indolore, est d'une innocuité parfaite : on n'observe jamais d'accidents ni immédiats, ni lointains ; la mortalité est nulle, et, dans la statistique de M. Ducosté qui comporte actuellement 268 cas, on ne note qu'un décès qui est évidemment une coïncidence (*ictus*).

Les résultats cliniques sont excellents, comme vous pouvez en juger par les 10 sujets qui sont devant vous : ils n'ont pas été choisis parmi les plus démonstratifs ; 6 d'entre eux sont les derniers sortis de l'Asile.

Ils étaient tous atteints de formes graves de paralysie générale ; ils avaient subi, avant d'entrer dans notre service de Villejuif, qui est considéré comme un service de chroniques, des traitements divers, soit en ville, soit dans des services hospitaliers ou asilaires. Leur démence pouvait paraître irrémédiable et l'état général de la plupart d'entre eux faisait craindre une issue fatale à brève échéance. Ils ont tous guéri en quelques semaines et, dès leur sortie de notre service, ils ont repris leurs occupations ou se sont adaptés immédiatement à des professions qui demandaient plus d'application et d'initiative que celles qu'ils avaient exercées jusqu'alors. Vous pouvez juger de l'excellence de leur état général ; il n'est pas exagéré de dire avec leurs familles et leurs amis « qu'ils resplendissent de santé ».

Ces anciens malades constituent deux groupes : le premier qui comprend 4 sujets, a été traité par injection intracérébrale de 2 à 5 cm³ de sang paludéen pur ; c'est la pratique employée dans notre service de juillet 1927 à fin 1932 ; le second groupe comprend les

six derniers paralytiques généraux sortis du service ; ils ont bénéficié de la modification apportée à la méthode depuis le début de 1933 : ils ont reçu un mélange à parties égales de sang paludéen et d'antitoxine tétanique. Ce perfectionnement de l'impaludation cérébrale paraît donner des résultats supérieurs et particulièrement rapides. Cependant, comme il n'a été appliqué que depuis 6 mois et à une quarantaine de malades seulement, il convient d'attendre pour décider de sa valeur exacte, tout au moins en ce qui concerne la possibilité de rechutes (Ces rechutes n'ont jamais été observées jusqu'ici par la première méthode de l'impaludation cérébrale).

OBSERVATIONS TRÈS RÉSUMÉES

A. *Premier groupe.* — (P. G. traités par injection cérébrale de sang paludéen pur) :

I. — T... MARIUS, 35 ans, mécanicien ; entré à l'Asile le 15 mai 1932 ; syphilis ancienne, irrégulièrement traitée ; affaiblissement intellectuel global, désorientation, violentes crises de colère ; langue tremblante ; dysarthrie ; pupilles paresseuses et déformées ; réflexes tendineux très vifs ; sang : WASSERMANN ++, MEINICKE +, KAHN + ; L. C.-R. : albumine 1 g. 20 ; leucocytes 37, WASSERMANN +, MEINICKE +, benjoin colloïdal 22222-22222-22100.

Le 25 mai 1932 : injection cérébrale : 3 cm³ de sang de paludéen en accès ; à partir du 4 juin, 15 accès ; quinine le 1^{er} juillet.

Sortie le 24 juillet : excellent état mental et physique ; le surlendemain de sa sortie couvre avec son automobile de jour et de nuit plusieurs centaines de kilomètres sans aucun incident ; reprend la direction de son garage ; expose au Salon de l'Automobile ; renouvelle ses contrats avec ses clients ; fait sa correspondance seul avec une grande facilité ; aimable et patient avec son entourage ; sexualité normale ; force physique considérable ; ni tremblement, ni dysarthrie ; réflexes oculaires normaux ; réflexes tendineux normaux ; gain de poids : 14 kg. ; les réactions humérales se sont améliorées (juillet et octobre) sans être absolument négatives. Maintien de la guérison depuis un an.

II. — G... LUCIEN, 33 ans, forgeron ; entré le 13 mai 1932 : début de la paralysie générale par troubles du caractère ; ne travaille plus depuis plusieurs mois ; euphorie, grande irritabilité, agitation vive nécessitant l'isolement et la camisole ; hypertension artérielle ; varices des membres inférieurs ; dysarthrie (a toujours un peu bégayé) ; signe d'ARGYLL-ROBERTSON bilatéral avec pupilles inégales et déformées ; pas de réflexes tendineux aux membres inférieurs ; léger ROMBERG ; sang : W. + ; L. C.-R. : albumine 0,70 ; leucocytes 80 ; W. +, MEINICKE +, benjoin colloïdal 22222-22222-21100.

Le 25 mai 1932 : injection cérébrale : 3 cm³ sang de paludéen en accès ; une quinzaine d'accès très bien supportés ; quinine le 28 juin. Le 18 juillet : sang : W. négatif ; grande amélioration des réactions du L. C.-R.

Sortie le 24 juillet : Calme, parfaitement lucide ; réflexes photomoteurs excellents (examens oculaires vérifiés par un spécialiste) ; retour

de la puissance sexuelle; force musculaire considérable; gain de poids : 9 kg.; ne pouvant trouver du travail dans sa profession s'adapte immédiatement à de nouvelles fonctions (T. S. F.). Maintien de la guérison depuis un an.

III. — Z... ARON, 44 ans, tailleur-presseur; entré à l'Asile le 19 février 1932; accident primitif non précisé; arrêté au cours d'une crise violente d'excitation; idées de grandeur, de persécution et d'influence; hallucinations olfactives et cénesthésiques; tremblement des doigts et de la langue; dysarthrie; pupilles paresseuses, inégales, déformées; rotuliens vifs; L. C.-R.: albumine 0,69; leucocytes 83,4; densité optique 113. Benjoin précipitant dans les 5 premiers tubes.

L'état mental et physique s'aggravant rapidement, l'agitation et les troubles sensoriels nécessitant un isolement à peu près continu, la famille qui avait refusé de laisser opérer le malade, donne enfin son autorisation le 11 octobre 1932. *Le jour même*: injection intracérébrale: 3 cm³ sang de paludéen en accès; à partir du 25 octobre, 8 accès; quinine le 7 novembre. *Le 6 décembre*: L. C.-R.: albumine 0,45, leucocytes 7,2, densité optique 84.

Mise en liberté le 15 décembre. Depuis le mois de janvier le malade a repris son emploi dans une grande maison de confection où il dirige un atelier sans la moindre difficulté; état mental parfait; rapports sexuels normaux; bon état physique; gain de 12 kg.; léger tremblement des extrémités; pas de tremblement linguâl; pas de dysarthrie; rotuliens normaux. Les réactions humorales du sang et du liquide, encore positives à la sortie, sont devenues complètement normales en mai 1933.

IV. — R... FRANÇOIS, 50 ans, horloger; syphilis ancienne, bien traitée; traitement intensif depuis 3 ans; démence globale et rapidement progressive; incapacité de travailler depuis plus d'un an; troubles du caractère, violences, scandales; impuissance sexuelle totale; amaigrissement; tremblement de la langue et des doigts; dysarthrie prononcée; ARGYLL-ROBERTSON bilatéral.

Adressé par un confrère le 11 octobre 1932, reçoit immédiatement 3 cm³ sang paludéen dans le lobe frontal droit; non interné, surveillé à domicile; une dizaine d'accès fébriles. Amélioration très rapide; 2 mois après l'intervention, intelligence normale; pas de tremblement, pas de dysarthrie; réactions humorales devenues négatives; notamment densité optique à zéro (examen pratiqué à l'Institut Prophylactique de la rue d'Assas); état physique considérablement amélioré; gain de poids: 9 kg. Actuellement état mental parfait; ne pouvant à cause du chômage s'occuper d'horlogerie, postule pour entrer dans un atelier d'instruments de précision.

B. *Deuxième groupe.* — (P. G. traités par injections cérébrales de sang paludéen et d'antitoxine tétanique):

(Les 3 sujets suivants ont été opérés le même jour et ont guéri tous les trois avec la même rapidité).

V. — Z... MARCEL, 36 ans, mécanicien; le 19 décembre 1932, entrée à Villejuif; syphilis en 1918, non soignée depuis 1919; très vive agitation à la suite d'un accident d'automobile (paralysie générale dite traumatique); idées de grandeur; nécessité du maintien au lit par la camisole pendant plus de 15 jours; tremblement vibratoire des extrémités; lan-

gue frémissante; dysarthrie intermittente; signe d'ARGYLL-ROBERTSON bilatéral avec pupilles inégales; réflexes rotuliens et achilléens abolis; un peu de ROMBERG; sang: densité optique 40; L. C.-R.: albumine 0,48; leucocytes 24,4; PANDY + + +, WEICHBRODT + +, densité optique 70, benjoin colloïdal 22222-22220-00000.

Le 19 janvier 1933: injection intra-cérébrale: 2 cm³ sang de paludéen non en accès; avec quantité égale sérum antitétanique; à partir du 3 février une dizaine d'accès accompagnés de sub-ictère; quinine le 2 mars.

Le 11 mars: guérison mentale parfaite; malade calme, raisonnant correctement; mémoire intacte; marche assurée; gain de poids de 12 kg.; réactions humérales légèrement améliorées; benjoin complètement normal.

Sortie le 22 avril. Actuellement représentant en glaces d'automobile; s'est rapidement et remarquablement adapté à ses nouvelles fonctions; voit sans fatigue plus de 20 clients chaque jour; pas de dysarthrie; excellent état général.

VI. — X... EUGÈNE, 38 ans, imprimeur, entré le 15 décembre 1932, syphilis en 1917, soignée sans ténacité; affection évoluant depuis plus de 6 mois et ayant débuté par des troubles de la mémoire et du caractère; idées de grandeur (11 millionne); euphorie, vive agitation; état général précaire; tremblement digital et lingual accentué; fibrillations faciales; dysarthrie; signe d'ARGYLL-ROBERTSON bilatéral avec pupilles inégales et déformées; réflexes rotuliens vifs; sang: W. +, MEINICKE +; densité optique 13; L. C.-R.: albumine 0,64, globuline + + +; WEICHBRODT + + + +; densité optique 145; benjoin colloïdal 22222-22222-00000.

Le 19 janvier 1933: injection intracérébrale 1 cm³ 1/4 sang de paludéen sans accès avec quantité égale sérum antitétanique; à partir du 29 janvier, une dizaine d'accès très bien supportés; quinine depuis le 15 février.

Au début de mars la guérison peut être considérée comme acquise; réactions humérales améliorées; densité optique du sang 5, densité optique du liquide 76

Actuellement a repris son travail de typographe à la satisfaction de son patron; l'accomplit sans fatigue; raisonne bien, a bonne mémoire; état général excellent: gain de 16 kg.; ni dysarthrie, ni tremblement; rotuliens normaux.

VII. — S... HENRI, 40 ans, garçon de recette; entré le 24 décembre 1932, chancre de la lèvre en 1922, soins continuels; P. G. évoluant depuis plusieurs mois, échec de la malariathérapie habituelle; vive agitation motrice, mélange de satisfaction et de troubles hypochondriaques; mauvais état général; tremblement langue et extrémités; dysarthrie accentuée; pupilles inégales, déformées, se relâchant lentement; pas de réflexes tendineux aux membres inférieurs; L. C.-R.: albumine 0,53; leucocytes 3,8; PANDY +; WEICHBRODT +; densité optique 110; benjoin colloïdal 22222-22220-00000.

Le 19 janvier 1933: injection intracérébrale 2 cm³ sang de paludéen non en accès, avec quantité égale sérum antitétanique; trois accès légers à partir du 5 février; pas de quinine.

Au début de mars bon état mental; densité optique du liquide 80; benjoin colloïdal normal.

Le 23 avril, sortie : excellent état psychique ; sexualité normale ; dysarthrie moins accusée ; pas de tremblement.

VIII. — K... BENOIT, 44 ans, antiquaire ; entré le 6 janvier 1933 ; syphilis pendant la guerre ; soigné depuis 2 ans dans différentes maisons de santé ; idées mégalomaniaques et de persécution ; hallucinations auditives ; turbulence et menaces de violences ; tremblement et dysarthrie ; pupilles inégales, se relâchant immédiatement (hippus) ; réflexes tendineux vifs ; L. C.-R. : albumine 0,73 ; leucocytes 16,2 ; PANDY ++++, WEICHBRODT +++, W. +, MEINICKE +, benjoin colloïdal 22222-22220-00000 ; densité optique 4 (dans le sang W. +, MEINICKE +, KAHN +, densité optique II).

Le 3 février 1933 : injection intra-cérébrale 2 cm³ sang de paludéen en accès ; avec quantité égale de sérum antitétanique ; les jours suivants deux crochets thermiques, pas de quinine.

Un mois après état mental parfait ; état général aussi : gain de poids : 7 kg. ; réactions humorales amendées ; densité optique 0 dans le sang et dans le liquide.

Le 11 mars, sortie. Actuellement a repris ses occupations sur les marchés ; ni tremblement, ni dysarthrie ; réflexes tendineux normaux.

IX. — W... EZIO, 36 ans, raboteur sur fer ; entré le 13 janvier 1933 ; malaria ancienne ; syphilis en 1918, régulièrement traitée ; idées de grandeur ; euphorie, loquacité ; vive agitation nécessitant l'isolement continu en cellule et amenant un état d'amaigrissement presque cachectique. Le pronostic paraît grave. Tremblement vibratoire des extrémités ; dysarthrie difficile à apprécier (connaît mal le français) ; pupilles rigides à la lumière, inégales et déformées ; réflexes rotuliens vifs ; L. C.-R. : albumine 0,43 ; leucocytes 105,2 ; PANDY ++ ; WEICHBRODT +++ ; W. + ; MEINICKE + ; densité optique 0 ; benjoin colloïdal 22222-21100-00000.

Le 3 février 1933 : injection intracérébrale 2 cm³ sang de paludéen en accès avec quantité égale sérum antitétanique ; à partir du 15 février, 5 accès ; pas de quinine.

Dès le début d'avril amélioration marquée tant du point de vue mental que général. En mai, état excellent ; réactions humorales à peu près négatives (benjoin normal) ; sortie différée, sa femme craignant le retour des violences dont elle a pâti avant l'entrée à l'asile ; cependant état mental parfait ; état physique florissant : gain de 16 kg. ; pas de tremblement ; rotuliens normaux ; W... recouvrera sa liberté dans quelques jours.

X. — V... FRANÇOIS, 45 ans, menuisier ; entrée à l'asile à la fin de décembre 1932 ; syphilis il y a 20 ans, régulièrement traitée ; paralysie générale à marche rapide et à forme dépressive très accentuée, quasi-stuporeuse ; état général très précaire ; tremblement intense aux membres inférieurs, moins marqué aux mains, peu net à la langue ; dysarthrie ; pupilles légèrement inégales, régulières ; pas de signe d'ARGYLL-ROBERTSON ; réflexes tendineux très vifs ; L. C.-R. : albumine 0,85 ; leucocytes 10 ; W. + ; MEINICKE + ; PANDY ++++ ; WEICHBRODT ++++ ; densité optique 112 ; benjoin colloïdal 22222-22222-00000.

Le 13 février 1933 : injection intracérébrale 2 cm³ sang de paludéen en accès avec quantité égale sérum antitétanique ; une dizaine d'accès

à partir du 25 février ; quinine le 15 mars, guérison très rapide, relèvement net et rapide de l'état général.

Sortie le 17 avril sans nouvel examen du liquide. Depuis lors : excellente santé ; gain de 10 kg. ; état mental parfait ; sa femme le trouve maintenant gai et aimable ; vie sexuelle normale ; léger tremblement ; pas de dysarthrie.

Ces observations paraîtront sans doute monotones ; elles sont en effet, toutes à peu près semblables, remarquables par la guérison extrêmement rapide de paralytiques généraux dont l'état était cependant des plus graves.

Il semble bien que l'adjonction de sérum antitétanique au sang paludéen accélère la guérison et il est intéressant de constater, dans cette dernière méthode, qu'en trois ou quatre semaines le benjoin colloïdal revient presque toujours à la normale.

Vous avez devant vous d'anciens paralytiques qu'on pouvait considérer récemment encore comme très gravement menacés ; ils se présentent aujourd'hui d'une façon absolument correcte ; ils sont tout à fait « présents », leurs réponses sont pertinentes ; leur mémoire et leur raisonnement impeccables ; ils ne se distinguent en rien des individus normaux. Leur santé générale est florissante ; quelques-uns ont été transformés par le traitement en véritables athlètes.

Bien que les signes physiques de la paralysie générale persistent en partie il est difficile de ne pas parler de guérison, encore qu'il paraisse assez osé d'appliquer ce terme à des malades en pleine évolution de méningo-encéphalite il y a quelques mois ou quelques semaines.

L'impaludation cérébrale, et notamment le perfectionnement qu'on y a apporté dernièrement, paraît de toute évidence très supérieure dans ses résultats aux diverses thérapeutiques dirigées contre la paralysie générale. Si on la compare à la méthode de WAGNER VON JAUREGG, universellement employée, et dont il serait aujourd'hui ridicule de nier les bons effets, on pourrait établir le parallèle suivant :

1° L'impaludation cérébrale est absolument inoffensive : sa mortalité est nulle ;

2° Le pourcentage des améliorations est très supérieur à celui des impaludations simples ; elles sont obtenues avec une rapidité extrême (cas très nombreux où le paralytique récupère en 6 semaines toute sa valeur sociale) ; beaucoup sont assimilables à de véritables guérisons ;

3° On n'a jamais observé ces substitutions assez fréquentes dans l'impaludation simple, de formes délirantes ou hallucinatoires aux

syndromes paralytiques, amendés ou guéris par l'impaludation cérébrale ;

4° Bien qu'après l'impaludation cérébrale les agents chimiothérapeutiques ne soient pas contre-indiqués, ils ne semblent pas aussi nécessaires qu'après l'impaludation simple, car les réactions humérales d'un grand nombre de paralytiques généraux traités par impaludation cérébrale deviennent rapidement et complètement négatives. Pour apprécier les résultats de la méthode aucune chimiothérapie n'a été appliquée aux paralytiques traités ; cependant les guérisons se sont maintenues et, lorsque les réactions étaient demeurées positives, elles se sont généralement plus ou moins vite négativées ;

5° Jusqu'à présent aucune rechute n'a été constatée (2 paralytiques généraux traités par impaludation cérébrale sont revenus dans le service : l'un y est mort de tumeur cérébrale ; l'autre était un maniaque dépressif qui a développé, sans récurrence de méningo-encéphalite, un accès de mélancolie) ;

6° Parallèlement à l'amélioration de l'état mental, l'état général des paralytiques traités par la thérapeutique intracérébrale s'améliore, même dans les cas les plus graves, d'une façon remarquable.

Service de M. Ducosté, Asile de Villejuif.

Mode d'action de la thérapeutique intra-cérébrale de la paralysie générale,

Par M. Ducosté.

L'exposé que vient de faire M. G. FERDIÈRE, sa présentation de dix anciens paralytiques généraux ne permettent guère de douter que l'inoculation du paludisme dans le cerveau n'amène des résultats différents de ceux qu'on obtient par son introduction dans le sang.

Cette thérapeutique constitue une expérimentation sur l'homme qui, malgré les innombrables recherches suscitées par l'impaludation, n'avait pas encore été tentée. Il faut s'efforcer de rechercher les raisons des résultats observés.

La première tentative d'explication a été suggérée par M. ORTICONI qui a bien voulu s'intéresser à cette méthode et l'a très heureusement exposée à la *Société de médecine de Nice*, en mars dernier. M. ORTICONI, se basant sur les expériences d'ASCIONE et MARIOTTI, qui paraissaient établir la réalité d'un virus filtrant paludéen, s'est logiquement demandé « si le parasite n'évolue pas au contact des centres nerveux sous une forme que nous ne con-

naïssons pas encore et qui aurait une action plus caractérisée sur l'agent causal de la paralysie générale ».

Malheureusement les expériences des savants italiens n'ont pas été confirmées par MM. MARCHOUX, PANAGIA, TROISIER et de SANC-TIS MONALDI : une forme infra-visible de l'hématozoaire n'est pas décelable dans le sérum ou le liquide céphalo-rachidien des impaludés. Mais ces recherches ne permettent point d'affirmer qu'un virus filtrant ne se développe pas dans les centres nerveux lorsqu'on y injecte directement le plasmode : des ultra-virus, essentiellement neurotropes, imprégnant les centres avec intensité, comme celui de la rage, ne se retrouvent jamais dans le liquide rachidien. Du fait que le cycle schizogonique du *Plasmodium vivax* est exclusivement sanguin, il serait hasardeux de conclure que, placé dans des conditions de milieu où il ne s'est jamais trouvé, il ne puisse se modifier, évoluer vers des formes filtrantes ou s'enkyster, ou subir telle autre métamorphose que nous ne soupçonnons pas. C'est une loi générale de la vie de tous les êtres, même quand leur organisation est infiniment plus compliquée que celle des sporozoaires, que le changement de milieu ait sur leurs réactions vitales une influence profonde ; dans beaucoup d'espèces, un changement, même minime, dans la composition de ce milieu, entraîne des « mutations », des modifications aussi radicales que la transformation du mode de reproduction qui, de sexué, devient parthénogénétique, ou inversement.

Il serait en réalité assez singulier que le *Plasmodium vivax*, introduit dans mes expériences en un milieu si différent de celui auquel il est habitué, fasse exception à cette règle. Nous savons d'autre part que l'hématozoaire n'est pas absolument assujéti au cycle schizogonique habituel : cultivés sur sérum gélosé, les schizontes évoluent beaucoup plus vite que dans l'organisme humain, et, récemment, j'ai observé dans le sang périphérique, moins de 24 heures après l'inoculation cérébrale, de nombreuses hématies parasitées. La fécondation des macrogamètes peut être obtenue au laboratoire, dans la chambre humide, exactement comme dans l'estomac des anophèles. Le parasite acquiert dans certaines régions un neurotropisme marqué et je tiens de mon savant ami M. MORIEZ, de Nice, que PATRIKIOS d'Athènes estime qu'en ce qui concerne l'étiologie des névrites, l'hématozoaire joue dans les populations rurales de la Grèce, le même rôle que la syphilis dans la population urbaine.

D'autre part MM. ROUX et BORREL ont obtenu par inoculation directe des centres nerveux un tétanos à manifestations très particulières ; MM. LEVADITI, A. MARIE et LÉPINE introduisant dans la sous-corticalité de l'homme le *Sp. Duttoni* ont provoqué une fièvre continue et non plus récurrente.

L'hypothèse du développement du *Pl. vivax*, sous une forme plus ou moins anormale, dans le cerveau de l'homme, après inoculation directe, n'est donc pas irrecevable. Elle ne peut être scientifiquement établie que par l'étude directe du cerveau frais après autopsie — contrôle qui manque jusqu'à présent — ou par l'examen de parcelles cérébrales prélevées sur le vivant, manœuvre qui ne présente pas un grand danger, mais devant laquelle j'ai toujours hésité.

Cliniquement, le paludisme développé à la suite d'inoculation cérébrale, revêt des allures assez semblables au paludisme provoqué par les voies classiques et l'on trouve des schizontes dans le sang : si donc il existe un paludisme cérébral, il faut s'attendre à ce que ses symptômes soient dénaturés, ou cachés, par le paludisme sanguin dont les manifestations tapageuses constituent en quelque sorte des complications, difficilement évitables.

Cependant on observe des nuances : la fréquence des formes afébriles est plus grande, le retentissement sur la rate et le foie généralement moins marqué ; certains cas, où les signes psychiques et humoraux sont heureusement transformés évoluent sans fièvre, sans modification quelconque des organes hématopoïétiques et l'examen du sang reste négatif : il semble bien qu'ici le processus modificateur de la paralysie générale se passe entièrement dans les centres.

Le retour de la fièvre à longue échéance et l'ensemencement inattendu du sang après 12 ou 18 mois d'accalmie — qu'on observe parfois — pourrait s'interpréter par la brusque libération de parasites évoluant jusqu'alors silencieusement dans le cerveau. Quoi qu'il en soit, le développement et la longue persistance du plasmode au niveau des lésions, contre lesquelles il doit agir, cadreraient assez bien avec les acquisitions cliniques : rapidité et perfection des améliorations, absence de récidives et de transformations de la démence en psychoses.

L'injection de sang paludéen dans les centres joue peut-être en lui-même quelque rôle : la malaria-floculation d'HENRY paraît y démontrer la présence d'anticorps ; le fer libéré des hématies, d'autres métaux, les pigments, les oxydases, etc... ne sont sans doute pas indifférents lorsqu'on les porte dans le cerveau. La faible quantité de sang injecté n'est pas une preuve contre son action : d'infimes quantités de ferments, de toxines, ont des retentissements considérables. A quelle dose agit l'argent dans le liquide de RAULIN, le cobalt et le nickel dans l'insuline ? Il est probable que des phénomènes de même ordre se rencontrent dans l'injection cérébrale de sang.

A côté de ces actions où le paludisme jouerait le rôle principal,

on peut en invoquer quelques autres dont il semble absent et que je résumerai rapidement.

L'injection de sang non paludéen dans le cerveau a, par lui-même, un retentissement marqué sur le métabolisme général. J'ai pratiqué une quinzaine de fois cette « autohémothérapie cérébrale » chez des paralytiques tellement cachectiques qu'on n'osait pas les soumettre à des accès fébriles ; la plupart ont bénéficié de cette thérapie ; très rapidement leurs forces se sont accrues : ils ont acquis de l'appétit, gagné du poids, ont pu quitter leur lit ; plusieurs, après deux, trois et quatre années, sont encore vivants. Il est donc présumable que le sang injecté dans les centres des paralytiques généraux possède, en dehors de ses propriétés empruntées au paludisme, une action sthénique sur leur organisme.

Le traumatisme cérébral provoqué par l'injection n'est pas non plus dépourvu d'efficacité : RIO DE HORTEGA a montré l'action des traumatismes du cerveau (piqûres, brûlures) sur la mobilisation de l'élément phagocytaire par excellence des centres : la microglie. MAXIMOW, BRUETSCH, DOROTHY RUSSEL ont expérimenté que, dans le paludisme provoqué, tout le système réticulo-endothétial entre en effervescence, alors que la microglie, stupéfiée en quelque sorte par les toxines tréponémiques, reste inerte. « Cette absence d'activité de la microglie, dit BRUETSCH, paraît être la raison qui nous empêche d'enrayer le processus paralytique, même avec la malaria-thérapie ». « La microglie n'entre en mouvements, dit D. RUSSEL, à la suite d'HORTEGA, que par des stimulations directes telles que les piquûres aseptiques du cerveau ». On comprend combien doit agir plus efficacement sur ce réveil de la microglie phagocytaire, le traumatisme infiniment plus brutal d'une injection de plusieurs centimètres cubes de sang ; on comprend aussi que ce traumatisme doit mettre immédiatement en activité tous les macrophages du cerveau.

Enfin, un autre processus, très probablement des plus efficace, est le renversement de la barrière héméo-encéphalique.

Cette barrière qu'on a essayé de « tourner » par tant d'efforts demeurés vains, s'oppose au passage dans les centres, non seulement de tous les anticorps du sang, mais aussi des médicaments tréponémicides qu'on injecte dans la circulation générale. MUTERMILCH et SALAMON la croient infranchissable à l'antitoxine, si neurotrope, du tétanos ; RAMON ne retrouve cette toxine dans le liquide rachidien qu'en bien moindre quantité que dans le sang : 1/100° chez le cheval, 1/10.000° chez le lapin.

Or, du fait seul de l'injection intracérébrale de sang qui dilacère les fibres blanches et ouvre les capillaires, la barrière héméo-encéphalique n'existe plus. Par la brèche tout ce que charrie le sang

passé aisément dans le plasma cérébral. S'il est vrai, comme on l'admet, que l'action bienfaisante du paludisme soit due essentiellement à la perméabilité, accrue ou créée, de l'endothélium capillaire du cerveau, combien plus décisive que cette médiocre fissure doit être la large effraction produite par l'injection intracérébrale !

C'est ainsi, sans doute que s'explique en grande partie le cas — qui n'est pas isolé, — de ce malade que vous montrait tout à l'heure M. FERDIÈRE. Traité intensément depuis plusieurs années par toutes les ressources de la chimiothérapie, les réactions de son liquide demeuraient irréductibles. Quelques jours après l'intervention, elles sont toutes à zéro : grâce sans doute à la pénétration jusqu'aux spirochètes de l'arsenic et du bismuth dont son sang était saturé et que la barrière intacte retenait jusqu'alors dans les vaisseaux.

Toutes les actions que je viens de rapidement passer en revue concourent ensemble probablement au résultat final ; peut-être d'autres s'y joignent-elles, que nous n'apercevons pas encore.

Depuis 6 mois, je n'injecte plus dans le cerveau des paralytiques le sang paludéen pur, mais un mélange à parties égales de ce sang et d'antitoxine tétanique.

Ce n'est pas de l'empirisme : HAUPTMANN, JAHNEL, COPPOLA, PACHERO e SILVA et bien d'autres anatomopathologistes estiment que le tréponème ne pénètre pas dans la cellule nerveuse ; c'est donc par ses poisons qu'il en suspend ou détruit les fonctions. Une neurotoxine aussi active que la tétanique avait donc quelques chances de déplacer la toxine tréponémique et de débloquent la cellule nerveuse suivant un processus établi par d'irréfutables expériences.

D'autre part, depuis, déjà longtemps (1894) Roux a démontré que le pouvoir antitoxique du sérum antitétanique s'étend à beaucoup d'autres toxines que celle du tétanos : il est également efficace contre le venin de serpent. Pourquoi ce pouvoir antineurotoxique non spécifique ne s'exercerait-il pas à l'égard des toxines du spirochète de SCHAUDINN ? S'il en était ainsi (et tout ce que nous savons sur les neurotoxines le rendait probable) l'action de l'antitoxine tétanique devait être très rapide, amener des modifications cliniques beaucoup plus promptes que celles observées dans le paludisme provoqué. C'est ce que la clinique a permis de constater : bien avant que ne puisse agir le paludisme, la confusion disparaît, la lucidité revient, même, et surtout peut-être, chez les sujets les plus obnubilés. Je crois que cette modification de l'impaludation cérébrale a été un progrès des plus appréciables sur ma première méthode et, sans doute, d'autres perfectionnements peuvent lui être apportés.

J'ajoute que, à l'encontre de ce qu'on avait cru voir il y a une quarantaine d'années, lorsqu'on a injecté, à la suite des expériences

de ROUX et BORREL, du sérum antitétanique dans le cerveau de malades atteints de tétanos confirmé, cette injection paraît entièrement inoffensive.

Contrairement encore à ce que les expériences de BESREDKA, sur le choc anaphylactique par injection débainante dans le cerveau des cobayes, pouvait faire légitimement appréhender, je n'ai jamais observé d'accidents anaphylactiques en injectant le sérum dans le cerveau de l'homme, bien que beaucoup de mes sujets fussent certainement sensibilisés par des injections antérieures.

Telles sont, rapidement esquissées les quelques suggestions que je désirais vous présenter pour essayer d'expliquer les effets vraiment remarquables du traitement endo-cérébral de la paralysie générale.

L'expérimentation seule peut en établir le bien-fondé : ce sera l'œuvre, je l'espère, du proche avenir.

Si l'on tentait de résumer cet exposé en quelques mots on pourrait dire que l'injection cérébrale, telle que je la pratique, met sans doute en action la vertu propre du paludisme, mais aussi celle de divers processus qui, peut-être, seront un jour considérés comme aussi efficaces que l'infection provoquée elle-même.

Asile de Villejuif.

Discussion.

M. L.-R. MONTEL. — La pratique de la malariathérapie intéresse tous les médecins exerçant sous les tropiques. Elle est susceptible d'éclairer beaucoup de points encore obscurs concernant la syphilis, le paludisme et leurs relations. Sur un seul de ces points : la rareté reconnue de la parasyphilis sous les tropiques, peut-on espérer d'elle quelques clartés ? Nous avons tenté d'expliquer le neurotropisme négatif de la syphilis tropicale par les modifications de la cholestérinémie chez les indigènes et nous nous permettons de soumettre, à titre de suggestion, nos hypothèses à notre collègue.

On sait que, dans certaines syphilis, on observe des « réactions de Wassermann irréductibles » et on a montré que ces réactions se constataient chez des malades à cholestérinémie élevée ; si, chez ces malades, on faisait, par le régime, baisser la cholestérinémie, ces « Wassermann » devenaient réductibles par le traitement.

Chez les syphilitiques qui présentent des lésions aortiques avec athérome la cholestérinémie est élevée, les plaques d'athérome elles-mêmes sont dues à des dépôts de cholestérine.

Le tréponème semble donc « suivre la cholestérine » ou, plus exactement, un milieu riche en cholestérine paraît favorable à la

vitalité du tréponème. La cholestérine exercerait, vis-à-vis du germe de la syphilis, un chimiotropisme positif.

Je n'ai pas à insister sur la richesse de la matière cérébrale en lipides et particulièrement en cholestérine. A ce point de vue, il serait intéressant de savoir quelles ont été les variations de la cholestérinémie avant et après le traitement chez les malades qui nous sont présentés.

Chez les indigènes des tropiques, la cholestérinémie, par suite d'un régime très pauvre en cholestérols et en lipoïdes, est, en général, abaissée. Il est possible que leur cerveau soit moins riche en lipides et en cholestérine que celui des Européens. Ainsi se constituerait, chez eux, un milieu moins favorable au développement du tréponème et des affections nerveuses et vasculaires de la syphilis avancée (aortites, tabès, paralysie générale).

Par ailleurs, il est, aujourd'hui, de notion courante que le paludisme est une maladie décholestérinisante par excellence et l'on sait que l'un des meilleurs traitements de l'accès pernicieux hémoglobinurique est l'injection intraveineuse de cholestérine.

On peut supposer aussi que l'augmentation actuelle des cas de syphilis cérébrale chez les indigènes des tropiques correspond à des habitudes alimentaires européennes accroissant la cholestérinémie.

L'action décholestérinisante du paludisme pourrait peut-être, dans le cas d'injection intracérébrale, se produire directement sur les lipoïdes cérébraux. Ainsi pourrait-on, partiellement du moins, expliquer l'action de ce traitement qui rendrait le milieu cérébral moins favorable à la vie et à la multiplication des tréponèmes.

A. ORTICONI. — J'ai eu l'occasion de faire traiter par le docteur Ducosté, c'est-à-dire par la malariathérapie intracérébrale, deux malades atteints de paralysie générale à forme grave, dont l'un avait été traité quelques mois auparavant par l'impaludation sous-cutanée qui n'avait donné que des résultats peu appréciables. Ces deux malades ont tiré un bénéfice considérable de l'application de la méthode de M. Ducosté.

A la suite des travaux des auteurs Italiens sur les formes filtrantes du virus du paludisme, travaux qui nous ont été communiqués au Congrès d'Hygiène Méditerranéenne de Marseille, en septembre dernier, j'avais, en effet, émis l'hypothèse de l'action d'une forme filtrante neurotrope du virus du paludisme pour expliquer l'action incontestable de la malariathérapie intracérébrale.

Les travaux de MARCHOUX et de TROISIER, qui n'ont pu reproduire les expériences des auteurs Italiens, nous obligent à renoncer à envisager l'hypothèse de l'action d'un virus filtrant paludique.

Dans tous les cas, je dois insister sur ce fait que l'inoculation du paludisme par voie intracérébrale donne d'excellents résultats, même lorsqu'elle ne provoque que de faibles températures, ne dépassant pas 38, ce qui démontre bien que l'impaludation, dans le traitement de la paralysie générale, n'agit pas comme une méthode de pyrétothérapie.

Traitement des splénomégalies tropicales

par la solution de citrate de NORMET,

Par G. HASLÉ.

Dans une communication au Congrès de Calcutta en 1927, TARDIEU étudia la splénomégalie tropicale et fit notamment ressortir les résultats excellents obtenus dans le traitement de cette affection par l'emploi d'une solution citratée préparée par NORMET.

La formule en était la suivante :

Citrate de soude	52 g.
Citrate de magnésie	10 g.
Tartrate ferrico-potassique	3 g.
Citrate de manganèse	0 g. 005
Eau distillée	1.000 cm ³

Depuis, NORMET a perfectionné sa formule notamment en diminuant le citrate de soude et le citrate de magnésie, en remplaçant le tartrate ferrico-potassique par le citrate de fer ammoniacal et en ajoutant du citrate de chaux.

La nouvelle formule, s'établit ainsi :

Citrate de soude	22 g.
Citrate de chaux	6 g. 50
Citrate de magnésie	4 g. 50
Citrate de fer ammoniacal	1 g.
Citrate de manganèse	0 g. 005
Eau distillée Q. S. p.	1.000 cm ³

Il était intéressant de s'assurer si les modifications apportées à la première formule permettaient d'obtenir des résultats comparables à ceux de TARDIEU.

Depuis 1930 nous avons traité avec cette nouvelle solution citratée 132 malades atteints de splénomégalies tropicales.

Cliniquement nous avons retrouvé chez nos malades les symptômes déjà décrits par TARDIEU. La rate atteint des dimensions

très variables, envahissant la plus grande partie de l'abdomen en dépassant seulement de quelques centimètres le rebord costal. Elle est tantôt très dure, avec des incisures nettes et profondes, tantôt et surtout dans les splénomégaties récentes molle et légèrement rénitente. Parfois l'hypertrophie se complique de ptose, par élongation des ligaments suspenseurs. En ce cas le malade se plaint de douleurs dues aux tiraillements exercés sur les ligaments spléniques. La rate est généralement mobilisable, les adhérences sont rares et peu serrées, mais dans le cas où elles existent, elles provoquent de la douleur.

Le foie peut être également touché par l'hypertrophie. Nous avons observé l'hépatomégalie chez environ 10 o/o de nos malades. Elle s'accompagne souvent de subictère, parfois d'ascite et d'œdème des membres inférieurs.

Le rein est en général peu touché, cependant chez quelques malades nous avons observé de l'albuminurie, et un taux d'urée sanguine tantôt élevé, tantôt abaissé.

L'anémie est souvent intense, les malades sont pâles, les conjonctives décolorées, le teint terreux. Le chiffre de globules rouges peut descendre à un million et parfois moins mais dans la moyenne il reste aux environs de 3.000.000. Le taux d'hémoglobine descend lui-même aux environs de 50, mais peut atteindre 25 et 30.

L'état général est fortement touché, la splénomégalie constituant pour certains malades une véritable infirmité.

La splénomégalie tropicale nous paraît avoir des rapports étroits avec le paludisme. La plupart de nos malades sont d'anciens paludéens, beaucoup ont séjourné dans la région montagneuse, soit comme coolies, soit comme bûcherons.

Nombre d'entre eux ont eu des accès répétés de paludisme et précisent que leur tumeur splénique s'est développée à l'occasion de ces accès. Souvent la tumeur remonte à l'enfance.

Certains malades cependant habitent dans des endroits peu ou pas impaludés et nient tout antécédent paludéen. Les ponctions de rate que nous avons pratiquées dans 55 cas ont montré l'absence d'hématozoaires et une modification profonde des éléments cellulaires de la rate.

Les accès de paludisme sont peu fréquents chez nos malades et seuls 7 d'entre eux ont été trouvés porteurs d'hématozoaires dans le sang (4 *præcox*, 1 *vivax*, 2 *malariae*).

Nous pensons que devant des inoculations répétées et massives d'hématozoaires, l'organisme se défend surtout grâce à sa rate. La réaction se traduit macroscopiquement par la splénomégalie, histologiquement par l'apparition d'éléments nouveaux dans la rate, notamment des plasmocytes et des polycaryocytes à 2 et 4 noyaux.

Le paludisme disparaît tout au moins dans ses manifestations extérieures, mais, témoin plus gênant que le mal, la splénomégalie persiste.

Chez tous nos splénomégaliques nous avons trouvé au cours des ponctions de rate soit des plasmocytes caractérisés par leur noyau arrondi et excentrique, situé au voisinage d'une plage claire, et leur protoplasma nettement basophile, soit des polycaryocytes à 2 ou 4 noyaux ayant même structure que le plasmocyte.

Les éléments de la série rouge, surtout composés d'érythroblastes groupés en amas sont parfois assez nombreux. Des mitoses sont fréquemment observées. Ce fonctionnement anormal de la rate se traduit dans le sang par la présence de normoblastes et même d'érythroblastes.

La solution citratée modifie profondément la rate tant dans sa structure intérieure que dans son volume.

En général au bout d'une à deux séries les éléments de la série rouge deviennent plus nombreux, les mitoses plus fréquentes, quelques myélocytes apparaissent, certains plasmocytes par leurs affinités tinctoriales et la forme de leur noyau donnant l'impression d'être des formes de transition entre le plasmocyte vrai et d'une part le myélocyte, d'autre part l'érythroblaste. Il semblerait selon l'hypothèse de NORMET et TARDIEU que, sous l'influence des citrates, les plasmocytes, cellules fixes, se transforment en polynucléaires et globules rouges, cellules mobiles, prêtes à passer dans le sang.

En même temps la rate diminue de volume ainsi que le foie, l'anémie s'améliore. Le malade augmente de poids, les œdèmes disparaissent, l'état général se rétablit rapidement.

En raison même de son activité tant sur les organes hématopoïétiques que sur le système nerveux sympathique, la solution citratée de NORMET doit être administrée selon certaines règles dont il y a intérêt à ne pas s'écarter.

Chez l'Annamite, où le vague l'emporte de beaucoup sur le sympathique, les injections intraveineuses sont très bien tolérées même à la dose quotidienne de 15 cm³ et ne donnent que rarement des réactions.

Chez l'Européen au contraire l'injection intraveineuse déclenche souvent une violente réaction avec frisson, élévation thermique, nausées, pouvant durer quelques heures ou se prolonger pendant un ou deux jours.

Cette réaction se produisant chez les sujets qui sont sensibles soit à cause de la susceptibilité de leur sympathique, soit par suite de la gravité de leur état, peut être facilement évitée en créant une accoutumance et en ayant recours à une posologie progressive et prudente.

Nous commençons le traitement par une injection sous-cutanée de 10 cm³ suivie le lendemain d'une injection sous-cutanée de 15 cm³.

Si ces deux injections n'ont donné aucune réaction, nous faisons :

Le 3^e jour 14 cm³ sous la peau et 1 cm³ dans la veine,

Le 4^e jour 13 cm³ sous la peau et 2 cm³ dans la veine,

Le 5^e jour 12 cm³ sous la peau et 3 cm³ dans la veine,

Le 6^e jour 11 cm³ sous la peau et 4 cm³ dans la veine,

Du 7^e au 12^e jour 10 cm³ sous la peau et 5 cm³ dans la veine.

La même progression est employée pour la 2^e série.

A partir de la 3^e série nous utilisons une progression plus rapide : 1^{er} jour 13 cm³ sous la peau, 2 cm³ dans la veine; du 2^e au 12^e jour 10 cm³ sous la peau et 5 cm³ dans la veine.

Dans la plupart des cas ces doses sont continuées sans augmentation jusqu'à la fin du traitement.

Pendant quand l'anémie ou la splénomégalie se montrent particulièrement rebelles au traitement nous poussons la dose intraveineuse quotidienne à 10 cm³. Nous n'avons pas eu d'ennuis avec ces doses exceptionnelles à la condition de ne les employer qu'après plusieurs séries de doses normales bien tolérées. Par prudence, nous faisons toujours une dose intraveineuse de 5 cm³ au début de chaque nouvelle série.

Pour les enfants au-dessous de 10 ans injections sous-cutanées de 1 cm³ par année d'âge.

Au-dessus de 10 ans traitement mixte sous-cutané et intraveineux comme chez l'adulte mais à doses moindres, proportionnelles à l'âge et au poids (ne pas dépasser 5 cm³ par voie intraveineuse).

Chaque série de 12 injections est séparée de la suivante par un repos de 10 à 15 jours.

Après 3 ou 4 séries, selon le degré d'amélioration, les malades retournent chez eux et se reposent deux mois. Pendant cet intervalle, les modifications spléniques amorcées par le traitement continuent et l'amélioration progresse.

Si la guérison n'est pas complète au bout de ce laps de temps, le traitement est repris dans les mêmes conditions que précédemment.

Chez nos 132 malades nous avons obtenu les résultats suivants en les classant suivant le degré d'amélioration de la rate.

1 ^o Guéris (rate redevenue normale)	42 soit 32 0/0
2 ^o Très améliorés (rate débordant légèrement les fausses côtes)	35 soit 26 0/0
3 ^o Améliorés (rate nettement réduite de volume, mais palpable sur plusieurs travers de doigts)	37 soit 28 0/0
4 ^o Peu ou pas améliorés (rate n'ayant diminué que de quelques centimètres ou réfractaires)	18 soit 13,5 0/0

Dans la seconde catégorie, il faut tenir compte de ce que certaines rates, par suite de la laxité de leurs ligaments, restent ptosées quoique leur volume soit revenu à la normale.

Nous pouvons donc compter 58 o/o de succès nets et 28 o/o d'améliorations.

La durée moyenne du traitement a été de 4 mois, certains malades guérissent en moins de deux mois, d'autres demandent 6 et 8 mois, exceptionnellement plus.



Sur ces deux photographies la grande aire circonscrite par le crayon dermatographique indique les limites perceptibles de la rate avant le traitement; la petite aire, après le traitement.

Nous avons donc pu, grâce à ce traitement, débarrasser de leur infirmité, plus de la moitié de nos malades. Si nous tenons compte de ce que la splénomégalie tropicale rend inapte à tout travail, à tout effort les malheureux qu'elle atteint, que ces gens restent à la charge de leur village et sont incapables de payer l'impôt et que par conséquent ils constituent une charge pour la société, nous

sommes en droit d'estimer que le bénéfice du traitement par les citrates s'étend non seulement à l'individu traité mais surtout à la société.

La guérison semble d'ailleurs se maintenir. Nous avons revu quelques-uns de nos anciens malades retournés dans leur village et chez lesquels la guérison persistait. Nous n'avons jamais rencontré de récidives, elles peuvent exister mais sont certainement rares.

Les malades de notre troisième catégorie ont été nettement améliorés, leur rate a franchement régressé, mais reste palpable sur plusieurs travers de doigts. L'état général et l'anémie se sont nettement améliorés. Ces malades ont récupéré une grande partie de leur valeur sociale et pourront reprendre leurs travaux. Il y aurait intérêt à recommencer un traitement au bout de quelque temps, et c'est le conseil que nous leur donnons à la sortie de l'hôpital. Certains l'ont suivi et sont revenus reprendre le traitement avec bénéfice, mais d'autres, soit qu'ils aient estimé leur amélioration suffisante, soit par paresse, ne sont pas encore revenus.

Dans la quatrième catégorie nous avons classé des malades dont l'amélioration était légère, la rate ayant régressé seulement de quelques centimètres, ou restés réfractaires, malgré un traitement prolongé. Les vrais réfractaires sont rares (4 o/o). Nous ne pensons pas que cet état réfractaire soit lié à une pathogénie spéciale, la symptomatologie est identique et les ponctions de rate nous ont donné les mêmes résultats que chez les autres malades. Il y a peut-être une sclérose plus prononcée de la rate, ou un facteur individuel qui nous échappe.

Dans tous les cas, ces réfractaires quant à la rate, ont été améliorés dans leur état général et leur anémie. Ils ont tiré du traitement un certain bénéfice qui n'est pas négligeable.

Il est, en effet, à noter que chez la plupart de nos malades l'amélioration de l'anémie a marché de pair avec celle de la rate. Chez certains d'entre eux, le nombre de globules rouges s'est accru de 1.000.000 à 2.000.000, le taux d'hémoglobine augmentant de 5 à 20 o/o, selon les cas. L'état général suivait le mouvement et l'amélioration se traduisait par une augmentation de poids qui atteignait souvent 5 à 6 kg.

L'hépatomégalie quand elle existait régressait en même temps que la splénomégalie et en général plus rapidement.

En dehors de son action sur la splénomégalie, la solution citratée de NORMET nous a paru avoir une influence intéressante sur le paludisme. Chez nos 7 malades porteurs d'hématozoaires et paludéens chroniques, nous n'avons pu déceler à nos premiers examens d'hématozoaires dans le sang. Ces malades ne faisaient que rarement des accès, leur paludisme évoluant d'une façon torpide. Les

citrates, probablement par leur action sur la rate, ont remis en circulation dans le sang les hématozoaires; en provoquant des accès francs et répétés de paludisme à un traitement quinique ... ou arsenical insuffisant, correspondait lors d'injection de citrates une reprise des accès et une reprise de l'évolution du parasitisme avec présence d'hématozoaires dans la circulation. La reprise du traitement quinique permettait d'ailleurs de venir très rapidement à bout de cette récidue.

Telles sont les diverses constatations que nous avons pu faire au cours de nos trois années d'expérience.

Les observations résumées de quelques-uns de nos malades mettront en relief les excellents résultats qu'on est en droit d'attendre d'un traitement par la solution de citrates de NORMET. Quelques photographies compléteront la documentation.

1° LE TICC... H., 30 ans. Les diamètres longitudinaux et transversaux de la rate atteignaient avant traitement 27 cm. sur 22 cm. Le chiffre de globules rouges était descendu à 2.180.000, le taux d'hémoglobine à 40 o/o. Durée du traitement 15 mois, 23 séries de solution citratée.

Après traitement les 2 diamètres de la rate sont de 7 cm. sur 5 cm.

Les globules rouges remontent à 3.680.000, le taux d'hémoglobine à 70 o/o. Gain en poids de 4 kg.

2° KY... H., 19 ans. Avant traitement : diamètres de la rate 16 cm. sur 12 cm.

G. R. : 1.980.000. Taux hémoglobine : 45 o/o. Reçoit 3 séries de solution citratée en 2 mois.

Après ce traitement les diamètres de la rate sont de 7 cm. sur 4 cm.

G. R. : 3.320.000. Taux hémoglobine : 60 o/o. Gain en poids : 2 kg.

3° THUA... F., 32 ans. Avant traitement : diamètres spléniques : 22 cm. sur 16 cm.

G. R. : 1.880.000. Taux hémoglobine : 40 o/o. Reçoit 7 séries de solution citratée en 6 mois de traitement.

Résultats : diamètres spléniques : 12 cm. sur 8 cm. G. R. : 3.280.000. Taux d'hémoglobine : 60 o/o. Gain en poids : 6 kg.

4° XUYEN F., 30 ans. Avant traitement : diamètres spléniques : 17 cm. sur 8 cm.

G. R. : 2.400.000. Taux d'hémoglobine : 45 o/o. Reçoit 2 séries de solution citratée en 1 mois 1/2.

Après traitement : diamètres spléniques : 6 cm. sur 4 cm. G. R. : 2.960.000. Taux d'hémoglobine : 50 o/o. Gain en poids : 1 kg.

Laboratoire et Hôpital de Hué.

Sur certains accidents de cures au tryponarsyl,

Par A. BARLOVATZ.

Le tryponarsyl est souvent considéré comme incapable de provoquer des cécités brusques et des décès.

C'est la raison pour laquelle je tiens à relater des accidents de ce genre survenus en traitant des trypanosomés en 1932.

Le produit employé datait de plusieurs années, je n'ai pas pu savoir combien exactement, mais certainement plus de deux, qui seraient le délai pendant lequel la conservation du produit est garantie, et avait été conservé dans un local approprié, sombre et suffisamment aéré, où il ne souffrait en fait d'humidité que de celle de l'air centre-africain, et en fait de chaleur de celle qui règne près de l'Equateur dans une maison bien bâtie.

Toutes les injections dont il sera tenu compte dans cette communication ont été faites en ma présence immédiate. Je préparais moi-même la solution médicamenteuse à injecter (à 20 0 0) et des infirmiers l'administraient devant moi avec des seringues de 10 centicubes. La dose habituelle donnée une fois par semaine ayant été 2 g. ou moins (les malades appartenaient en majorité à une race petite) un dépassement considérable de la dose prescrite était pratiquement impossible, et toute irrégularité extrêmement improbable. On peut donc considérer que les injections ont réellement été données comme et quand il le fallait.

Je ne parlerai ici que des accidents graves laissant donc de côté des manifestations d'intolérance d'un moindre intérêt pratique.

Décès. — Certaines solutions médicamenteuses provoquent, chez la plupart des malades injectés, des accidents rapides. Au bout d'une heure ou deux, parfois un peu plus tard, le malade doit se coucher; il ressent une forte courbature, un coup de barre dans les reins, quelquefois des maux de tête. Souvent il tremble, on en voit qui frissonnent. Certains malades vomissent.

Cela dure, dans les cas légers, peu de temps, un quart d'heure ou une demi-heure. Dans les cas graves des jours: il y a d'ailleurs toutes les transitions.

Ces accidents doivent être séparés, à mon avis, des signes d'intolérance immédiate qu'on voit avec le tryponarsyl comme avec la plupart des médicaments injectés. La réaction immédiate est relativement rare, et ne semble pas être en rapport avec les intoxications consécutives graves, dont il sera question plus loin, et où la courbature peut apparaître exceptionnellement déjà au bout d'un quart d'heure, mais guère plus tôt.

Courbature et frisson sont assez communs. Je les ai vus à peu près un millier de fois, soit une fois sur 25 ou 30 piqûres.

Parfois ces accidents ne s'amendent pas, et le malade décède au bout de 24 à 72 heures.

L'issue fatale est précédée souvent de vomissements de sang et de pertes alvines sanguinolentes.

Sur 1.700 malades traités, avec une moyenne de 17 injections, soit près de 30.000 injections en tout, il y a eu 22 décès rapides dus sans aucun doute à l'injection de tryponarsyl reçue par le malade.

L'injection consiste en tryponarsyl, mais pas uniquement. Examinons donc si autre chose peut être mis en cause.

Il y a d'abord l'eau. On a incriminé assez souvent la mauvaise qualité de l'eau de solution employée pour expliquer des accidents analogues survenus ailleurs. Je ne crois pas qu'il s'agisse de l'eau, car certains décès sont survenus après emploi d'une solution dans l'eau distillée (froide) dont, pendant des mois, je me suis servi uniquement. Toute eau peut se contaminer, si elle est gardée longtemps froide après stérilisation, et contenir des microbes. Cette explication doit être écartée, parce que des accidents sont survenus avec de l'eau stérilisée quelques heures et même moins longtemps avant l'usage. La température de l'eau de solution peut altérer les médicaments du genre du tryponarsyl, quoique celui-ci devrait résister à l'ébullition. Un jour où nous eûmes à déplorer 9 décès, l'eau de la dernière solution était assez chaude, à 70° peut-être. Mais à d'autres occasions (et presque toujours) elle était froide ou tiède, ce qui n'empêcha pas les accidents.

J'ai plus tard comparé, sur des rats, la toxicité de solutions de tryponarsyl fraîches et de solutions bouillies 5 minutes (ce qui constitue une intervention de température élevée autrement importante qu'une eau de solution incomplètement refroidie), et n'ai pas trouvé de différences bien significatives.

Enfin, j'ai employé pendant des années le tryponarsyl et le tryparsamide original dissous dans une eau quelconque, et des infirmiers sous mes ordres, mais travaillant seuls, ont fait de même — les injections faites ainsi totalisent plus de 100.000. De 1926 à 1930 il n'y a jamais eu d'accidents analogues à ceux observés cette année-ci.

Malgré que les anciennes solutions fussent souvent troubles, tandis qu'en 1932 je surveillai par prudence l'eau employée assez pour avoir dans tous les cas une solution parfaitement claire. Il ne peut donc être question d'accidents dus à des flocculats et précipités.

Les seringues à injection étaient rincées dans de l'acide phénique dilué. Cet acide ne peut pas être mis en cause non plus. On l'em-

plote en injection intraveineuse en quantité infiniment plus grande que les traces qui peuvent rester dans une seringue. Et puis, l'acide phénique est un corps bien défini et stable; il est délivré en grandes bouteilles; pourquoi provoquerait-il des accidents un jour et pas le lendemain?

Considérons encore deux hypothèses.

D'abord celle de la destruction rapide d'un grand nombre de trypanosomes dans l'organisme du malade avec mise en liberté des toxines contenues dans les parasites. Il ne peut en être question, car les malades décédés n'en étaient pas à leur première injection.

Pas davantage peut-on incriminer une surcharge médicamenteuse de l'organisme par des injections précédentes. 9 fois sur 22 les malades en étaient à leur septième injection, et 6 décès se sont produits chez des malades qui avaient reçu seulement une injection auparavant, et encore 11 jours avant, intervalle supérieur à l'intervalle classique de 7 jours.

Les malades en question étaient-ils tarés antérieurement? Pas de façon visible. Ils n'étaient pas non plus arrivés à un stade de la maladie du sommeil où celle-ci peut être immédiatement mortelle. Aucun des 22 ne pouvait être classé comme dormeur. Le plus souvent les centres nerveux étaient peu atteints ou même pas du tout.

Les doses données étaient normales, et seraient même considérées comme trop faibles par la plupart des spécialistes de la question. Elles ont varié entre 3 et 5 cg. par kilogramme de poids, le plus souvent 4 cg. par semaine.

CÉCITÉ

Le tryparsamide et par conséquent le tryponarsyl sont bien connus pour s'attaquer à la vue, et jusqu'à un quart des malades accusent des troubles légers et passagers. Ces troubles de la vue s'établissent graduellement, et disparaissent lorsqu'on interrompt le traitement ou lorsqu'on diminue les doses.

Beaucoup de nos malades ont mal vu, et il a fallu interrompre ou ralentir la cure. Mais je ne veux pas parler de ces cas-là, qui font pour ainsi dire partie d'un traitement normal au tryparsamide. Je parlerai uniquement des malades qui deviennent aveugles brusquement, sans qu'on en soit prévenu.

Il y en a, jusqu'à ce jour, eu 11, dont 2 ont recouvré une acuité visuelle très réduite, après une cécité complète de plusieurs mois.

Voici leurs observations réduites à l'essentiel :

I. — KIMUNU, de Yongo, garçon de 14 ans, 34 kg., trypanosé à liquide céphalo-rachidien peu altéré (12 leucocytes, albumine normale). Reçoit le 17 mai, le 20 mai, le 24 mai, le 31 mai respectivement 1 g. 6 de tryponarsyl, 0 g. 8 de germanine 2 et 2 g. de tryponarsyl, soit en trois semaines 5 g. 6 de tryponarsyl avec une piqûre de germanine intercalaire. Revu la semaine suivante complètement aveugle. Après 6 mois, il l'est encore, sans avoir eu d'évolution nerveuse de sa trypanose.

II. — MUALETE, de Kamba Tshikunza, homme de 20 ans, 36 kg. Reçoit du 22 octobre au 21 novembre 13 g. de tryponarsyl soit 1 g. 3 par semaine. Aveugle depuis lors.

III. — TSHISUKU KOTSHI, jeune femme pesant 50 kg. Trypanosée. A la P. L. 9 leucocytes, albumine normale. Reçoit en 6 semaines 12 g. de tryponarsyl (6 fois 2 g.) et 1 g. de germanine. Tombe aveugle. 6 mois après, a recouvré une vue très médiocre.

IV. — NAMUHOTA, jeune femme de 40 kg. Trypanosée au second stade. Reçoit le 23 octobre, le 28 octobre, le 8 novembre, le 12 novembre et le 14 novembre respectivement 1 g. 4, 2 g. 2, 2 g., 1 g. 4 et 0 g. 8 soit en tout 7 g. 8 de tryponarsyl en 22 jours. Devient brusquement aveugle. Ce cas est le seul où le dosage paraît avoir été trop fort pour la malade.

V. — TSHITUNDU, de Shasuana. Jeune homme de 41 kg. Trypanosé. P. L. : 16 leucocytes, albumine normale. Après 10 injections de tryponarsyl à 4 cg. par kilogramme de poids, devient aveugle.

VI. — IZUWA, jeune femme, 32 kg. Trypanosée. P. L. : 18 leucocytes, albumine. Reçoit en avril une injection et en mai 4 injections de tryponarsyl de 2 g. les deux dernières combinées avec de la germanine. Aveugle, mais au bout de 2 mois elle revoit un peu.

Après la cure le liquide céphalo-rachidien est très altéré : 600 leucocytes, albumine moyennement augmentée, mais au bout de quelques mois de repos, il est revenu exactement à sa composition d'avant la cure.

Après 7 mois, elle peut compter les doigts, mais rien de plus.

Il s'agit ici donc d'une neurorécidive.

VII. — TSHIKUDIKA, bel homme dans la force de l'âge, 60 kg. Ancien traité à liquide céphalo-rachidien altéré. A reçu, dans le temps en 1929, 12 fois 2 cg. de tryponarsyl. En 1932 la P. O. donne : 13 leucocytes, albumine normale. Reçoit le 25 et le 29 décembre chaque fois 2 g. de tryponarsyl, et le 1^{er} janvier 1933 1 g. 2 soit en tout 5 g. 2. Devient aveugle en un jour.

VIII. — MADIANDJIA, vieille femme de 46 kg. Trypanosée, liquide céphalo-rachidien, P. L. : 5 leucocytes, albumine normale. Reçoit en novembre 2 injections de tryponarsyl, puis le 15 décembre 2 g. et le 26 décembre encore 2 g. de tryponarsyl. Tombe très malade, tremble, devient aveugle. Pas rétablie, pronostic mauvais en janvier 1933.

IX. — TANGISA, jeune femme, 35 kg. Trypanosée. P. L. : 12 leucocytes, albumine normale. Après germanine-émétique en septembre (4 piqûres en tout) reçoit le 15 octobre 1 g. 6 et le 26 octobre 1 g. 8 de tryponarsyl. Ce même jour une P. O. montre 3 leucocytes, albumine normale. Aveugle dès le lendemain.

X. — KANDANDA, jeune homme, 60 kg. Trypanosé nouveau, pas d'exploration rachidienne. Reçoit du 31 août au 4 septembre, donc en 5 jours 2 g. et 2 g. 8 de tryponarsyl, 0 g. 1 de gonacrine et autant d'émétique sans dommage. Après une interruption de 6 semaines, reçoit le 15 octobre 3 g. de tryponarsyl, et le 26 octobre 2 g. 4. Aveugle depuis lors.

XI. — SHAMALEMA, homme de 25 ans, 53 kg. A eu une cure de 24 g. de tryponarsyl à Tshikapa il y a deux ans. Revu avec un liquide céphalo-rachidien légèrement altéré : 8 leucocytes, albumine normale à la P. L. Reçoit du 16 octobre au 20 novembre 13 g. de tryponarsyl, puis de nouveau le 2 décembre 0 g. 7 d'atoxyl sous la peau et le 4 décembre 2 g. de tryponarsyl. Aveugle depuis.

Il est admis aujourd'hui que tous les arsenicaux sont dangereux chez les malades du sommeil au dernier stade, à altérations rachidiennes profondes et aux centres nerveux atteints. Chez 8 des 11 malades sus-mentionnés les lésions nerveuses étaient très modérées, et les trois où cette exploration n'a pas été faite, ou pas au début, ne peuvent pas être classés comme dormeurs.

Les doses ont été fortes dans un seul cas, le n° 4. Ailleurs elles étaient modérées.

Les trois malades nos 8, 9, et 10 doivent spécialement attirer l'attention. Par suite de communications interrompues ou difficiles le traitement administré était, au moment des accidents, espacé et faible. Si par hypothèse il s'agissait de phénomènes d'un autre ordre, personne n'hésiterait à les mettre sur le dos du traitement insuffisant reçu : il ne peut pas être question ici d'une surcharge médicamenteuse quelconque.

Une coïncidence est significative. Sur 45 trypanosés injectés le 26 octobre, tous ont été malades, 6 sont morts, 3 sont restés aveugles, 2 ont brusquement mal vu (et en souffrent encore).

La solution employée ce jour était certainement extraordinairement toxique.

Certains flacons contiendraient donc un facteur, qui rend aveugle et qui tue. Ce pourrait bien être la même altération du produit qui est responsable des deux ordres d'accidents.

Altération qui ne se constate pas à la vue : le contenu des flacons était bien constitué, parfois par de la poudre fine, parfois par des cristaux plus gros, le volume d'un même poids présentait de très grandes différences, et la couleur blanche normale faisait place à une coloration jaunâtre ou rosée dans certains flacons. Mais les flacons roses ou jaunes étaient rejetés, quoiqu'on les dise inoffensifs, et, parmi les tryponarsyls blancs restants, aucune relation n'a pu être établie entre l'aspect physique du produit et les accidents consécutifs à son emploi.

Il faut noter un décès survenu après injection de 1 g. 4 du produit à un jeune malade, qui avait auparavant supporté plusieurs fois 2 g. pour un poids de 44 kg. Tous les malades injectés avec la même solution furent gravement souffrants. Le tryponarsyl était, à le voir, un échantillon parfait et provenait d'un flacon débouché et employé avec succès deux semaines auparavant. J'avais préparé la solution avec un soin tout particulier. Dans ce, cas il faut sans doute admettre une altération survenue après le débouchage.

S'agit-il d'une série mauvaise ? Non, parce que des accidents plus ou moins violents, mais évidemment de même nature, se sont manifestés avec au moins une douzaine de séries différentes. D'autre part, des flacons appartenant aux séries mortelles ont été employés plus tard sans inconvénient.

Le médicament peut-il entraîner la mort sans phénomènes aigus, par intoxication lente ?

Il est, comme beaucoup d'autres remèdes actifs, un poison cellulaire. La question se pose de savoir si les concentrations employées en pratique sont susceptibles d'être dangereuses. J'ai essayé d'approcher le problème par voie statistique.

Parmi 1.715 malades indigènes traités en 1932, il y a eu 46 décès pendant la cure, dont 22 dus à une intoxication aiguë, 4 à la maladie du sommeil, les autres 20 à des affections diverses ou indéterminées.

Presque tous ces trypanosés avaient subi une rachicenthèse au début de leur traitement, les cas au troisième stade constituaient une infime minorité, comme il arrive souvent lors d'examens de toute une population (dans les hôpitaux c'est souvent le contraire). Cela m'a permis de faire la part des décès dus à la maladie du sommeil. Les 20 décès restants sont survenus chez des malades à liquide céphalo-rachidien normal ou très peu altéré ; d'autre part, le traitement au tryponarsyl stérilisant presque toujours, des toxémies trypanosomiques mortelles n'ont guère dû intervenir. La mortalité générale dans ces populations et pour les classes d'âge représentées par les trypanosomés ne dépasse pas 20 0/00 par an. Les cures ayant duré en moyenne 4 mois, il y aurait dû y avoir 11 à 12 morts parmi nos traités. La différence avec 20, soit 8 ou 9 décès, semblent devoir être mis sur le compte du traitement.

Une objection se présente ici : ces 8 ou 9 malades n'avaient-ils pas des tares diverses, qui eussent été fatales en tout cas, et dont la trypanose d'abord, le traitement ensuite, n'ont que précipité l'évolution ? Parmi 1.715 malades indigènes ambulatoires il ne peut évidemment être question d'un examen suffisamment poussé de tous les organes internes importants. L'hypothèse est donc plausible. Ce que je voudrais retenir néanmoins, c'est l'apparente rareté

des décès durant la cure dus directement à la maladie du sommeil.

De ce qui précède, il faut donc conclure que du tryponarsyl gardé plus de trois ans en Afrique peut être dangereux, occasionner des décès, et moins souvent des cécités brusques dont certaines du moins semblent procéder d'une toxicité particulière du produit. Je m'empresse de dire que le lot de tryponarsyl en question se trouvait dans des flacons bouchés au liège. Le tryponarsyl mis en vente actuellement est présenté en flacons à bouchons de verre rodé, qui semblent offrir plus de garanties contre l'humidité.

Ma conclusion est contraire à celle d'un article paru récemment, dont les auteurs ont examiné chimiquement et par injection à des lapins du tryponarsyl conservé de nombreuses années au Congo, et n'ont pas trouvé de toxicité accrue.

Moi-même ai essayé des échantillons du lot de tryponarsyl en question sur plus de 50 rats et souris africains par injection sous-cutanée. Il y a eu 2 ou 3 morts à la dose de 3 g. par kilo. et 2 morts sur 5 animaux avec 4 g. par kilo de tryponarsyl bouilli 5 m. Un autre lot de 7 animaux a supporté 4 g. par kilo non bouilli. Avec 2 g. par kilo (13 animaux) et 2 g. 5 (9 animaux) il n'y a eu aucun décès. Les échantillons médicamenteux étaient pris dans des flacons débouchés depuis deux semaines au moins afin d'en augmenter la toxicité. Pourtant celle-ci a paru, sur les rougeurs africains employés, comparable à celle de tryparsamide fraîchement préparé pour la souris septentrionale. En effet, PEARCE et BROWN (1919) indiquent comme dose mortelle minima 2 g. 75 en injection sous-cutanée. D'autres auteurs donnent des chiffres moindres, entre 1 et 2 g.

Ceci fait penser que l'essai sur un petit nombre d'animaux de laboratoire de quelques échantillons ne prouve pas l'inocuité pour l'homme du lot dont ces échantillons proviennent. Une forte toxicité expérimentale doit faire rejeter le produit essayé ; mais l'absence de morts dans un petit nombre d'expériences n'autorise pas à se départir d'une prudence, qui n'est hélas pas toujours suffisante à éviter des accidents.

S'il est souvent légitime de conclure du tout à une partie, il est toujours risqué de conclure d'une petite partie au tout, en matière de biologie et de seuils de toxicité.

Sur les injections de tryponarsyl faites par moi en 1932, les premières 3.000, administrées à plusieurs centaines de malades, n'ont entraîné aucune réaction fâcheuse. J'en avais inféré que le produit est peu dangereux ; les faits sont venus montrer, que je me trompais.

Recherches sur la fréquence saisonnière
de diverses espèces anophéliennes au Tonkin
Bassin du fleuve Rouge,

Première Note : *A. (Myz.) minimus* Théo.
et *A. (Myz.) aconitus* Dön.

Par C. TOUMANOFF.

Parmi les questions intéressant la biologie anophélienne la fréquence saisonnière des diverses espèces présente une grande importance pratique, et son étude pourra servir à élucider certains points encore obscurs de l'épidémiologie du paludisme local.

En effet la stabilité de la faune en diverses saisons ou bien ses modifications doivent exercer une répercussion sur la transmission du paludisme.

La constance de certaines espèces aptes à transmettre le paludisme en différentes saisons de l'année aurait pour conséquence un rapport effectif continu avec l'homme. Par contre leur disparition temporaire rendrait discontinu ce rapport, capital comme on le sait, dans l'épidémiologie du paludisme (ROUBAUD).

Lorsqu'il s'agit d'espèces banales, transmettrices médiocres, adaptées plutôt au bétail, leur surabondance en certaines saisons leur permet de participer à la transmission, en dépassant provisoirement le seuil de leurs aptitudes trophiques particulières, et en permettant parfois des rapports intimes avec l'homme tout au moins passagèrement.

Une telle abondance pourrait entraîner l'apparition de cas autochtones du paludisme; elle pourrait aussi certainement causer l'apparition d'épidémies brusques et saisonnières par pullulation strictement saisonnière de certaines espèces.

Dans les pays d'Extrême-Orient où la richesse de la faune anophélienne nécessite une grande prudence dans l'incrimination des espèces anophéliennes vectrices, même lorsque les cas positifs d'infection de tel ou tel autre anophèle ont été relevés, la connaissance de leur fréquence saisonnière permettra de se rendre compte si leur aptitude à transmettre est constante ou si elle n'est que temporaire. Cette étude permettra donc de savoir si l'infection naturelle maxima des moustiques coïncide avec le maximum de leur pullulation.

Il va de soi qu'en dehors de son intérêt pratique, un pareil travail aurait également un intérêt purement biologique, en permettant

notamment de rechercher la raison de la différence numérique des espèces selon la saison.

Nous nous proposons d'exposer dans une série de notes nos observations. Cette première note concerne surtout *A. minimus* Théo. vecteur principal au Tonkin, et *A. aconitus* Dön.

PROCÉDÉ D'ÉTUDE

Il est possible d'étudier la fréquence saisonnière pour l'ensemble du Tonkin ou bien par sites physiographiques, que nous avons distingués au Tonkin. Nous nous bornerons à étudier la fréquence saisonnière de *A. minimus* Théo. dans trois sites physiographiques ; site II, III et IV, dont la faune anophélienne est analogue et où cette espèce se rencontre couramment.

Nous laisserons de côté le site de delta où *A. minimus* se rencontre rarement et plutôt exceptionnellement (1).

Il convient de noter que le climat des divers sites physiographiques du bassin du fleuve Rouge est partout le même, ainsi qu'il ressort des recherches multipliées pendant de longues années par les services météorologiques de l'Indochine.

Les résultats seront présentés de la façon suivante :

1° fréquence mensuelle de *A. minimus* Théo. et *A. aconitus* Dön., par rapport à la totalité des larves et adultes des diverses espèces anophéliennes capturées au cours d'un mois donné ;

2° distribution de *A. minimus* par mois, exprimée par le pourcentage de sa fréquence mensuelle par rapport au nombre annuel de ses captures.

EXPOSÉ DES RÉSULTATS

L'examen des diagrammes (fréquence mensuelle de *A. minimus* Théo. par rapport aux autres espèces) (colonne ombrée) montre que, quoique assez nombreux en janvier, ces insectes augmentent en février et mars, et diminuent progressivement en avril, mai, juin et juillet, présentant leur minimum au cours de ce mois.

En août, on observe une augmentation du nombre, qui s'abaisse de nouveau en septembre pour remonter en octobre et se maintenir à peu près au même niveau en novembre et décembre.

(1) *A. aconitus* Dön. se rencontrant dans tous les sites physiographiques sa fréquence saisonnière est établie pour quatre sites pris ensemble.

Les captures n'étant pas nombreuses dans le site IV en janvier 1931-1932, celles faites dans ce site au cours de janvier 1933 ont été ajoutées au total de ce mois.

Le diagramme de la distribution de cet anophèle (colonne rayée) est semblable à celui de sa fréquence relative. En ce qui concerne la capture des insectes adultes, les chiffres de fréquence coïncident dans les grandes lignes avec les chiffres de capture des larves. Ils présentent également une diminution très nette entre mai et octobre sans cependant montrer de sommet au mois d'août. Les points les plus élevés de ce diagramme se rapportent, comme on le voit, aux mois de février, mars et décembre.

L'abaissement de la fréquence de l'espèce à partir du mois de mai et son augmentation à partir d'octobre s'effectuent beaucoup moins brusquement que pour les larves.

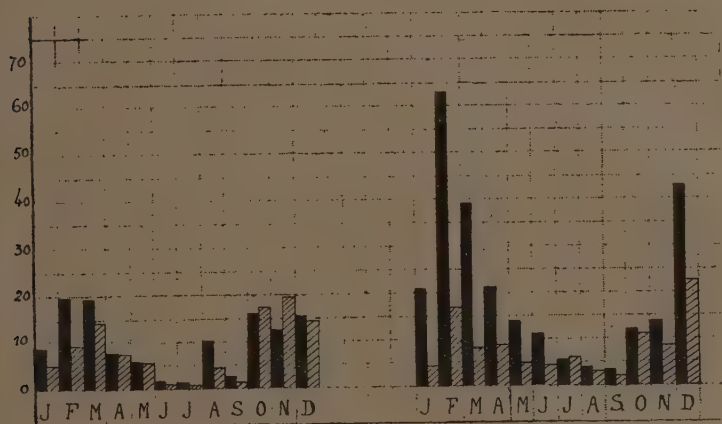


Diagramme de la fréquence mensuelle d'*A. minimus*.

En noir, fréquence mensuelle d'*A. minimus* par rapport aux espèces.

En hachuré, distribution mensuelle des captures.

Il ressort en somme des deux courbes mensuelles que *A. minimus* est rare pendant les mois de la saison des pluies, et que par contre son abondance est assez élevée en divers mois de la saison sèche.

Pour étudier la fréquence des espèces anophéliennes par saisons, nous avons, en nous basant sur les données météorologiques de BRUZON et CARTON (1) et l'exposé de GOUROU (2), divisé l'année tonkinoise en trois saisons comprenant chacune deux périodes.

I. Saison de mousson d'hiver.

1^{re} Période humide de cette saison comprenant janvier, février et mars.

2° Période de la sécheresse la plus manifeste de la saison de mousson d'hiver comprenant novembre et décembre.

II. Saison de la mousson d'été.

3° Période des pluies accompagnée d'une chaleur constante englobant les mois de mai, juin et juillet.

4° Période des pluies accompagnée d'une chaleur instable (août et septembre).

III. Saison intermédiaire.

5° Période de transition entre les saisons de la mousson d'hiver et de la mousson d'été comprenant avril et octobre.

Périodes	Mousson d'hiver		Mousson d'été		Période de transition
	J. F. M.	N. D.	M. J. J.	A. S.	avr. oct.
	1	2	3	4	5
Nombre de larves capturées	4.129	5.466	4.758	2.217	4.596
Nombre de larves de <i>minimum</i>	636	755	171	137	550
o/o.	15,16	13,81	3,63	6,19	12,18
Nombre d'adultes capturés	1.425	2.348	3.596	2.897	2.737
Nombre de <i>minimum</i>	607	641	309	107	404
o/o.	42,59	27,29	8,31	3,69	14,76

On voit que sur cinq périodes de l'année, les plus fortement peuplées en *A. minimus* sont la période de janvier-mars et de novembre-décembre.

Dans son ensemble la capture faite au cours des cinq mois de la saison sèche (N. D. J. F. M.) comporte 9.595 larves et 3.773 adultes. 1.391 larves et 1.248 adultes de *A. minimus* donc 14,49 o/o larvés et 33,07 (adultes) de cette espèce. Par contre les cinq mois de la saison des pluies sans distinction de périodes ont permis la capture de 6.975 larves et 6.493 adultes, parmi lesquels 308 larves et 416 adultes de *A. minimus* Théo., soit 4,41 pour les premières et 6,40 pour les secondes.

Pour ce qui est de *A. aconitus*, comme le montre le diagramme ci-dessous, sa fréquence saisonnière est dans les grandes lignes semblable à celle de *A. minimus*. On observe, quoique avec un peu moins de netteté, la diminution de l'espèce pendant les mois de la saison des pluies.

Quant à sa fréquence en diverses périodes des diverses saisons, elle est exprimée ci-dessous :

Périodes	Mousson d'hiver		Mousson d'été		Période de transition
	1	2	3	4	5
Nombre de larves capturées	5.441	6.251	5.792	4.194	5.795
Nombre d' <i>aconitus</i>	304	738	196	32	253
o/o.	5,58	11,80	3,21	0,76	4,49
Nombre d'adultes capturés	1.161	2.462	3.838	3.157	2.981
Nombre d' <i>aconitus</i>	131	106	61	14	83
o/o.	7,88	4,30	1,59	0,44	2,78

A l'opposé de *A. minimus* Théo., *A. aconitus* Dön. est donc plus fréquent non pas en janvier-mars, mais surtout pendant la période de novembre-décembre. Sa fréquence pour l'ensemble des mois de la mousson d'hiver (N. D. J. F. M.) est beaucoup plus élevée que celle qu'on observe pendant la mousson d'été (M. J. J. A. S.) comme on peut le juger par les chiffres ci-dessous.

	Saison de la mousson d'hiver	Saison de la mousson d'été
	N. D. J. F. M.	M. J. J. A. S.
Larves, total	11.692	9.986
<i>Aconitus</i>	1.042	228
o/o.	8,91	2,28
Adultes, total	4.123	6.995
<i>Aconitus</i>	237	75
o/o.	5,74	1,07

Il faut noter également qu'il est plus nombreux en saison de transition qu'en saison des pluies.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS

Les faits présentés plus haut nous amènent aux conclusions suivantes. Comme résultat de deux années d'études portant sur trois sites physiographiques, *A. minimus* Théo. se montre le plus fréquent pendant la saison de mousson d'hiver.

Très fréquent pendant les deux périodes de la mousson d'hiver que nous avons distinguées, il est, selon nos statistiques, particulièrement abondant pendant la première période, c'est-à-dire en janvier-mars.

La pullulation de cette espèce n'est d'ailleurs pas limitée à la saison sèche; elle a également lieu (quoique à un degré moindre qu'en saison sèche) dans la saison intermédiaire entre la saison de mousson d'hiver et la mousson d'été, c'est-à-dire en avril et octobre. Elle peut également avoir lieu localement à la fin de la saison des pluies.

En pleine saison des pluies, le nombre de ces anophèles diminue sensiblement et pour l'ensemble des mois constituant cette saison leur pourcentage ne constitue que le tiers de celui que l'on observe pour l'ensemble de la saison sèche, pour un chiffre de capture analogue.

On peut se demander les raisons de cette diminution de *A. minimus* en saison des pluies.

Il est permis de supposer que : 1° la diminution de cette espèce est en rapport avec la haute température qui règne en saison des pluies et pourrait *a priori* exercer une répercussion sur son activité reproductrice, ainsi que sur son existence; 2° la chute des pluies contraint les représentants de cette espèce à quitter leur refuge pour aller pondre : ceci semble d'ailleurs peu probable étant donné que la pullulation de certaines autres espèces (*A. vagus* Dön. par exemple) est très forte en saison des pluies à l'état larvaire comme à l'état adulte; 3° la diminution de l'espèce pourrait également trouver son explication dans l'action mécanique qu'exerce la chute des pluies sur les gîtes si caractéristiques de cette espèce.

Les modifications mécaniques consisteront dans l'augmentation de la rapidité du courant (ruisseau, drains, etc.) ou l'élévation de leur niveau d'eau; ces modifications accompagnées du balayage de ces gîtes aurait comme conséquence la diminution de leur faune larvaire.

Sans attribuer à cette action mécanique un rôle exclusif dans la disparition d'un grand nombre de *minimus* en saison des pluies, nous devons cependant lui attribuer une part importante et indiscutable dans la diminution de l'espèce en cette saison. Nous avons pu voir à plusieurs reprises et dans des endroits différents cette modification de gîtes provoquer la disparition provisoire de *A. minimus* Théo.

Des observations analogues ont été faites par MORIN en Cochinchine. Mais évidemment seules des données expérimentales pourront fournir des données précises sur le sujet. Je me borne à insister actuellement sur la fréquence particulière de *A. minimus* Théo. en saison sèche, fréquence qui coïncide d'ailleurs avec le maximum d'infection des glandes salivaires jusqu'ici observé chez cet insecte à la même époque, ainsi que nous l'avons indiqué dans une note précédente.

BIBLIOGRAPHIE

BURZON et CARTON (1930). — *Le climat de l'Indochine et les Typhons de la mer de Chine*. Exposition coloniale Internationale. Hanoï, Imprimerie d'Extrême-Orient.

- GOUROU (1930). — *Le Tonkin*. Exposition coloniale Internationale. Hanoi, Imprimerie d'Extrême-Orient.
- TOUMANOFF (1932). — La transmission du paludisme au Tonkin en fonction de la physiographie des lieux. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, t. XXV, n° 9, pp. 976-985.

Recherches sur la fréquence saisonnière
de diverses espèces anophéliennes au Tonkin
(Bassin du fleuve Rouge),

Deuxième note : *A. (Pseudomyzomyia) vagus* Dön. 13

Par C. TOUMANOFF.

Comme nous l'avons indiqué antérieurement *A. vagus* Dön. est un anophèle des plus fréquents au Tonkin.

MATHIS et LEGER dans leur travail sur la faune anophélienne du Tonkin indiquent que cette espèce leur est apparue comme la plus fréquente en période estivale de l'année et surtout en août et septembre.

Suivant le principe que nous avons annoncé dans la note précédente, nous présentons par le diagramme ci-dessous : 1° la fréquence, de cette espèce à l'état de larves et à l'état d'adultes par rapport au nombre total soit de larves, soit d'adultes capturés en divers mois de l'année; 2° la distribution de l'espèce par mois exprimée par les pourcentages de sa capture mensuelle par rapport à la capture annuelle totale de la même espèce.

Etant donnée l'ubiquité de cette espèce et sa fréquence à peu près égale dans divers sites physiographiques, la courbe de la variation saisonnière numérique de cette espèce dans l'ensemble du Tonkin aurait un intérêt et une exactitude toute particulière. C'est pour cela que nous présenterons la fréquence saisonnière de cette espèce pour l'ensemble des quatre sites physiographiques que nous avons distingués dans le bassin du fleuve Rouge du Tonkin.

Il résulte de la lecture du diagramme de la figure 1 que l'espèce est relativement peu fréquente en Janvier, Février et Mars, qu'elle s'accroît en nombre en Avril et Mai, atteint un degré assez élevé en Juin, Juillet et Août, se trouvant à un niveau à peu près identique durant ces trois mois; enfin augmente très fortement en Septembre, diminue en Octobre, pour devenir très peu nombreuse en Novembre et Décembre. Ceci à l'état larvaire. En regardant le diagramme de la fréquence de l'espèce à l'état d'adulte on remarque une concordance remarquable de ce diagramme avec celui des lar-

ves, avec cette différence cependant que le nombre d'adultes augmente progressivement de mai en juillet, atteint son maximum en Août et Septembre, s'abaissant progressivement en Octobre, Novembre et Décembre.

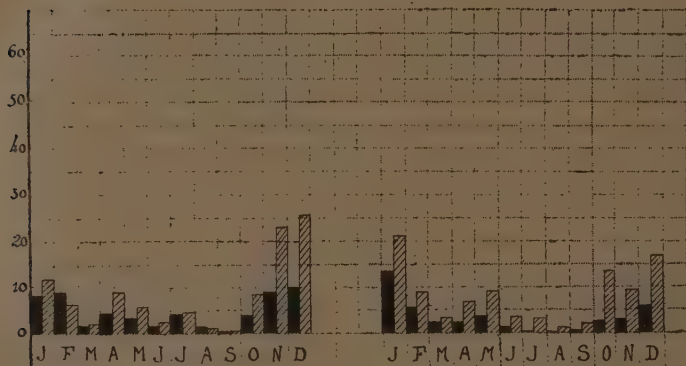


Fig. 1.

Lorsqu'on groupe les résultats par saison que nous avons distingués dans une note précédente on obtient les chiffres ci-dessous :

Mois	Mousson d'hiver		Mousson d'été		Période de transition
	J. F. M.	N. D.	M. J. J.	A. S.	A. O.
<i>Périodes</i>	1	2	3	4	5
Nombre de larves capturées	5.441	6.251	5.792	4.194	5.795
Nombre de <i>vagus</i>	178	505	1.534	2.394	1.301
o/o.	3,27	8,07	26,12	57,05	22,45
Nombre d'adultes capturés	1.661	2.462	3.838	3.157	2.981
Nombre de <i>vagus</i>	297	763	2.097	2.617	794
o/o.	17,88	30,99	54,66	82,89	26,64

On voit par ces chiffres qu'à l'état larvaire comme à l'état adulte cet anophèle apparaît comme le plus fréquent en période d'Août-Septembre, c'est-à-dire en période de saison des pluies caractérisée par la chaleur instable. Ensuite, par ordre de grandeur, on le trouve en première période de la saison des pluies, donc en Mai-Juillet; Le minimum se trouve tant pour les larves que pour les adultes

tout d'abord en Janvier-Mars, ensuite en Novembre-Décembre. Il est toutefois assez fréquent en période de transition, Avril et Octobre.

La préférence manifestée par cette espèce pour la saison des pluies apparaît encore plus nettement lorsqu'on se réfère aux chiffres de sa fréquence dans chacune de deux saisons de l'année, sans distinction des périodes.

	Saison de la mousson d'hiver	Saison de la mousson d'été
	N. D. J. F. M.	M. J. J. A. S.
Anophélines ; larves, total	11.692	9.986
<i>A. vagus</i>	683	3.928
o/o	6,15	39,33
Anophélines ; adultes, total.	4.123	6.995
<i>Vagus</i>	1.060	4.714
o/o	25,70	67,37

RÉSULTATS D'ENSEMBLE ET CONCLUSIONS

Il apparaît ainsi de ce qui a été dit plus haut que *A. vagus* Dön. est au Tonkin un anophèle adapté surtout à la saison des pluies, on en rencontre peu pendant la saison sèche et en quantité intermédiaire pendant la période de transition.

La différence dans la fréquence de *A. vagus* en diverses saisons et surtout sa prédominance en saison des pluies s'expliquerait très bien par les modifications spontanées et naturelles des gîtes à l'eau stagnante pour lesquels cet anophèle montre une préférence très nette que nous avons signalée antérieurement au Tonkin.

Peu fréquent dans l'eau claire et surtout dans des eaux torrentielles et rapides, cet anophèle s'adapte à des surfaces d'eau provisoires dues à la pluie. Les grandes étendues d'eau stagnante et instable aboutissent à une abondance de cette espèce tout particulièrement en saison des pluies ce qui concorde avec les constatations de ROUBAUD au sujet de *A. maculipennis* en Europe. Cet auteur dit en effet : « Lorsque en saison pluvieuse l'étendue des surfaces d'eau devient très grande, le développement maximum des larves devient possible, sans qu'aucune concurrence de surface intervienne pour en limiter sensiblement le nombre... Lorsque, au contraire, en période sèche les surfaces d'eau n'occupent qu'une étendue restreinte, il s'établit rapidement, par les effets défavorables de surpeuplement, un état de concurrence entre les larves d'une même collection d'eau surpeuplée. » Cette notion émise à l'égard des anophélins par ROUBAUD a été étendue par lui, avec notre collaboration, également aux Culicidés. Ce phénomène, qui paraît ainsi général aux

moustiques vient trouver son appui dans les récentes recherches de ROUBAUD faites en Vendée où il constate avec évidence « la dispersion spontanée de la faune sur les grandes surfaces », arrivant ainsi à la conception que « ce sont les grandes surfaces d'eau qui donnent les grandes faunes ».

A quel point cette conception de ROUBAUD est-elle applicable aux anophélinés du Tonkin? Tandis que *A. maculipennis* en Europe paraît rechercher surtout les gîtes d'eau stagnante, cette adaptation au Tonkin n'est propre qu'à un petit nombre d'espèces et tout particulièrement à *A. vagus* comme nous l'avons signalé antérieurement. Cet anophèle vit en saison sèche dans des mares de dimen-

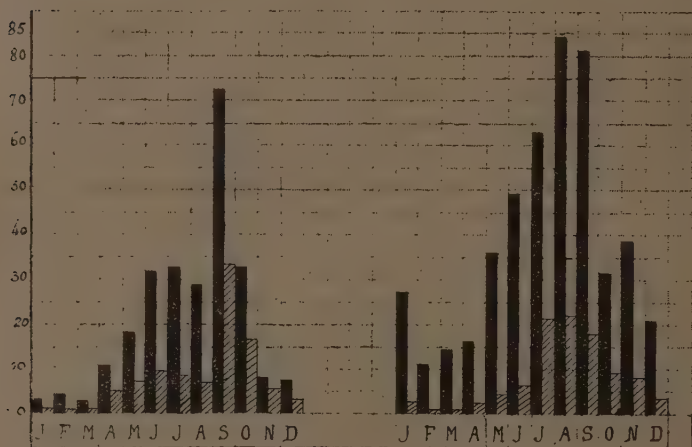


Diagramme de la fréquence mensuelle d'*A. vagus*.

En noir, fréquence mensuelle par rapport aux autres espèces.

En ombré, distribution mensuelle des captures.

sions faibles, à eau stagnante et parfois croupie, riche en matières organiques. Il doit être ainsi le plus sujet aux effets défavorables de surpeuplement indiqués par ROUBAUD.

Par contre les anophélinés vivant dans des eaux claires et courantes doivent échapper à cette règle, étant donné que, même en saison sèche lorsque les filets d'eau des ruisseaux diminuent, l'eau reste constamment renouvelée. Par contre le cours rapide de ces eaux et l'action mécanique des chutes de pluies si violentes en pays tropicaux augmentant démesurément les niveaux d'eau devraient plutôt entraver que favoriser le développement de ces espèces.

C'est ainsi à l'existence des grandes surfaces d'eau à laquelle se joint la rapidité d'évolution larvaire que cette espèce manifeste à la température des mois compris entre mai et août, que nous avons établi dans les conditions de laboratoire et signalé antérieurement (3), qu'on devrait attribuer à notre point de vue l'accroissement du nombre de cette espèce en saison estivale, pluvieuse et chaude de l'année.

Il est intéressant de rapprocher les faits concernant la pullulation de cet insecte avec son aptitude à s'infecter naturellement qui fut signalé antérieurement. En effet les deux cas jusqu'ici rapportés de l'infection de ce moustique furent constatés en juin et en juillet c'est-à-dire à l'époque de la plus grande pullulation locale de l'espèce. Il est fort probable que ces deux cas encore isolés pourront trouver leur explication dans le rapport provisoire très intime avec l'homme que la population ailée de *A. vagus* acquiert en saison de sa pullulation maxima.

BIBLIOGRAPHIE

- ROUBAUD (1923). — Les désharmonies de la fonction rénale et leurs conséquences biologiques chez les moustiques. Les faits et leur application. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXVII, p. 627.
- ROUBAUD (1931). — Nouvelle contribution à l'étude du zootropisme anophélien (*A. maculipennis*). *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, t. XXIV, n° 3, pp. 229-246.
- ROUBAUD et TOUMANOFF (1930). — L'intoxication d'encombrement chez les larves de *Culex* vivant en milieu non renouvelé. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 12 nov. 1930, p. 978.
- TOUMANOFF (1931). — Quelques observations sur la durée d'évolution larvaire des anophèles du Tonkin. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, t. XXIV, n° 10, p. 923.
- TOUMANOFF (1932). — Sur les gîtes larvaires types des anophèles au Tonkin. *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, t. XXV, n° 6, pp. 639-656.
-

Société Médico-Chirurgicale de l'Ouest-Africain

SÉANCE DU 30 AVRIL 1932

PRÉSIDENCE : M. BLANCHARD, PRÉSIDENT

Le titre de « Lauréat de la Société Médico-Chirurgicale de l'Ouest-Africain » est décerné à :

JOHNSON JEAN, Médecin auxiliaire,

BARRY ABDOULAYE, Pharmacien auxiliaire,

BERTHE PAULINE, Sage-femme auxiliaire,

qui, sortis de l'Ecole de Médecine de l'A. O. F. en 1931 majors de leur promotion, n'ont pas été, par suite d'un oubli, proposés en temps voulu pour cette distinction.

A l'instigation du docteur GRAVELLAT, Chef du Service de Santé de la Circonscription, une partie de la séance est consacrée à la discussion sur le sujet suivant : « Que faire en présence d'un cas suspect de fièvre jaune ? ».

a) Définition du cas suspect.

b) Signes cliniques et microscopiques capables de permettre d'affirmer ou d'infirmer cette suspicion.

c) Application de la prophylaxie.

La suite de la discussion est renvoyée à la prochaine séance en raison de l'importance et de l'intérêt du débat.

Erratum. — La communication du docteur MASSEGHIN, parue dans le *Bulletin* de mars sous la rubrique de la Société de Madagascar, appartient à la Société de l'Ouest-Africain.

Comptes rendus mensuels.

Le docteur ARMSTRONG signale l'excellence de la situation épidémiologique pendant le mois écoulé.

Le docteur LONG apporte la très intéressante observation d'un Européen présentant une collection sous-phrénique du type intesti-

nal, non suppurée, correspondant à une appendicite rétro-cæcale haute. L'intervention faite par voie transpleuro-diaphragmatique a été suivie de succès.

Le docteur BIZIEN signale l'opportunité d'uniformiser la prime accordée dans les diverses villes de la Circonscription de Dakar pour la destruction des rats afin de donner un rendement plus égal à ce mode de prophylaxie de la peste.

Le docteur GALLAIS présente un cas de « maladie du sérum » du type myopathique, consécutive à une injection de sérum antitétanique.

Un cas de maladie du sommeil contractée par un Européen aux environs de Dakar

Par M. ADVIER et P. SCHENNBURG.

L'existence d'un foyer de trypanosomiase aux environs de Rufisque, localité située à 27 km. de Dakar, est un fait connu depuis plus de 25 ans. C'est en 1907, en effet, que M. le docteur NINAUD a signalé la fréquence de la maladie du sommeil dans cette région. Quand THIROUX et d'ANFREVILLE (1) vinrent en 1908 effectuer une enquête sur l'infection dans les villages de la Petite Côte, ils purent, lors de leur passage à Rufisque, voir plusieurs indigènes des localités voisines parasitées.

ROUBAUD (2) en 1915 répara non loin de Rufisque, des gîtes importants de tsé-tsés. MATHIS, DURIEUX et BAURY, en 1928, en capturèrent un grand nombre sur les bords du marigot qui coule au voisinage de l'Usine des Eaux de Sangalkam, alimentant la ville de Rufisque éloignée seulement de 6 km. environ.

HECKENROTH (3) en 1916, NOC (4) en 1920, RENÉ GUILLET (5) en 1924, rapportèrent des observations de Noirs atteints de maladie

(1) THIROUX et d'ANFREVILLE. *La maladie du sommeil et les trypanosomiasés animales au Sénégal* (Baillière, 1911).

(2) ROUBAUD. Zones à tsé-tsés de la Petite Côte et du Bas-Saloum. *Pathologie Exotique*, 1915, p. 130.

ROUBAUD. *Bulletin du Comité d'Études historiques et scientifiques de l'A. O. F.* (juill.-sept. 1920, n° 3).

(3) HECKENROTH. La trypanosomiase humaine au Sénégal. *Bull. Soc. Path. Exot.*, nov. 1916, p. 723.

(4) NOC. *Rapport sur le fonctionnement de l'Institut de Biologie pendant l'année 1920*, p. 31.

(5) R. GUILLET. A propos d'un suc ganglionnaire particulièrement riche en *Trypanosoma gambiense*. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 14 janvier 1925.

du sommeil contractée dans cette région, et C. MATHIS demanda que des mesures fussent prises pour protéger les ouvriers de l'Usine des Eaux.

Les Noirs trypanosomés furent d'abord soignés au laboratoire de bactériologie et de zootechnie de l'A. O. F., et sur les registres d'inscriptions conservés à l'Institut Pasteur de Dakar, on note que le plus grand nombre des malades provenaient du village de Bargny situé à 3 km. de Rufisque. Actuellement, l'Hôpital Indigène de Dakar reçoit parfois des malades provenant de cette région endémique.

La relation du cas que nous croyons devoir signaler n'apprendra donc rien de nouveau au point de vue épidémiologique, mais il nous paraît intéressant à rapporter car il concerne un Européen, et qu'il n'a pas été publié jusqu'ici, à notre connaissance, d'observation de sujet de race blanche ayant contracté l'infection dans cette région.

Bien qu'au point de vue clinique ce cas se rattache à un type connu, le diagnostic resta hésitant jusqu'à la constatation de la présence du trypanosome dans le sang. Ceci montre, une fois de plus, la nécessité d'avoir recours aux méthodes de laboratoire en présence de tout état fébrile.

Voici l'observation de notre malade :

M. S..., exploite à Bargny une carrière de pierres. Il effectue quotidiennement, depuis quelques mois, des transports de matériaux entre ce point et le marigot de Mérina que l'on est en train d'assécher près de Rufisque. Il revient chaque soir à Dakar où il habite. Le 15 avril, en rentrant chez lui, sans avoir remarqué à aucun moment qu'il avait été piqué par une mouche, il ressent une légère démangeaison à la jambe gauche, en arrière de la malléole interne et constate, à ce niveau, la présence d'une tache rouge qu'il attribue à une piqûre de puce. Les jours suivants, la rougeur s'étend, et il se produit un empâtement, d'ailleurs non douloureux, de la région. L'état général reste excellent et M. S... continue son travail habituel jusqu'au 19 avril. Au cours de cette journée, il ressent de frissons, a de la fièvre et souffre de la tête. Le soir même, il s'alite et absorbe, sans résultat, 1 g. de quinine. La nuit est mauvaise. Le malade, très agité, ne peut dormir. Il se lève néanmoins le lendemain pour aller solliciter un avis médical.

On constatait, à ce moment, à la partie supérieure de la gouttière rétromalléolaire interne gauche, l'existence d'une papule érythémateuse, ronde, à contours irréguliers, d'environ 2 cm. de diamètre, présentant, en son centre, une ébauche de vésico-pustule. Cette lésion était peu douloureuse même à la palpation.

Dans le pli inguinal gauche, existait une adénite indolore sans péri-adénite, n'ayant aucun caractère inflammatoire. Le ganglion hypertrophié, gros comme un œuf de pigeon, était parfaitement mobile. La température rectale était de 38°5.

Lors de ce premier examen, une incision longue de 1 cm., faite au cen-

tre de la papule, donna issue à une sérosité sanguinolente qui n'évacua pas de pus.

Le 21 avril et les jours suivants, tous les signes observés antérieurement s'accrochèrent, la fièvre s'élevant jusqu'à 40°, la céphalée devenant intense et s'accompagnant d'hyperesthésie du cuir chevelu puis de photophobie et d'un peu de raideur du rachis. Pas de vomissement, pas de constipation. Les pansements humides de la plaie, la septicémie en injection intramusculaire, l'application d'une vessie de glace sur la tête et les enveloppements froids n'amenèrent qu'une sédation relative et momentanée des symptômes.

Le 26 avril, la fièvre persistait avec absence de troubles digestifs et état normal de tous les organes abdominaux.

Après recherche négative des hématozoaires du paludisme sur frottis minces, on recueille du sang sur lame en gouttes épaisses et on constate la présence du *Trypanosoma gambiense*. Le même parasite existait dans la sérosité prélevée au niveau de la lésion de la jambe, c'est-à-dire au point d'inoculation.

La ponction de l'adénite inguinale n'avait pu être faite, le malade, pusillanime, s'y étant refusé. Il est vraisemblable que le parasite se trouvait également dans le suc ganglionnaire puisqu'il avait envahi déjà la circulation générale.

Le traitement spécifique (atoxyl-émétique), immédiatement commencé, a produit, après une violente réaction thermique passagère, une amélioration de l'état général, et le pronostic, actuellement, paraît favorable.

Institut Pasteur de Dakar.

Sur un cas de syncope chloroformique guérie par injection intracardiaque d'adrénaline,

Par J. CUSSET.

Nous pratiquions le 26 avril, sous anesthésie générale au chloroforme, l'ablation d'une grosse tumeur éléphantiasique du scrotum chez un homme de 30 ans, originaire de l'Issel où cette affection est très répandue, et atteint en même temps d'éléphantiasis des membres inférieurs.

Après excision de la tumeur et dissection du lambeau, nous commençons les sutures qui devaient terminer cette longue opération, quand la respiration, jusque-là régulière, se ralentit, en même temps que le pouls faiblissait et que nous voyions les lèvres du patient pâlir.

Puis, le cœur arrêté, on entreprit injections toni-cardiaques, frictions et respiration artificielle, vainement.

Nous pensâmes au bout de 20 minutes à l'injection intra-cardiaque d'adrénaline, que pratiqua le médecin auxiliaire SAMBA GUEYE.

Quelques secondes après le cœur se mit à battre avec violence, puis ses bruits devinrent plus réguliers, la respiration reprit et les lèvres se recolorèrent.

L'opéré ne tardait pas à se réveiller, le pansement terminé et regardait en riant ses organes génitaux réformés.

Société des Sciences Médicales de Madagascar

SÉANCE DU 7 MARS 1933

PRÉSIDENTE D'HONNEUR DE M. VIVIE, MÉDECIN GÉNÉRAL

PRÉSIDENTE DE M. FONTOYNONT

Présentations.

MM. FONTOYNONT et RAHARIJAONA. — Présentation de quelques radiographies.

M. FONTOYNONT. — Présentation d'un malade atteint de lésions eczémateuses des deux jambes avec amélioration par un traitement au Métatitane.

M. FONTOYNONT. — Lecture d'une communication de M. NICOL. André, médecin à Tamatave, sur un cas de peste bubonique, où le bubon n'est apparu que quelques heures avant la mort.

Note sur un cas d'ostéite à pneumocoques,

Par M. FONTOYNONT.

J'ai l'honneur de présenter l'observation ci-dessous d'un cas d'ostéite à pneumocoques dont certaines particularités sont intéressantes.

Le début de la maladie remonte à quatre mois avant l'hospitalisation. Début caractérisé par une forte fièvre, de la céphalée, des sueurs profuses et de l'anorexie. Amaigrissement rapide. Deux mois après le début, le malade, essayant de s'asseoir sur son lit, ressent un fort craquement qu'il localise à l'articulation coxo-fémorale gauche — à tort d'ailleurs — la suite de l'observation va le montrer. Les mouvements de la jambe sont devenus difficiles et douloureux. Un mois après la provocation de ce craquement, le malade s'aperçoit que la région inguinale est tuméfiée. Il croit à une adénite et fait venir un médecin qui le soigne un certain

temps, puis l'envoi à l'hôpital où l'on constate un gonflement de la partie supérieure de la cuisse surtout au niveau du triangle de SCARPA, une flexion du membre supérieur avec adduction et rotation en dedans.

La région du triangle de SCARPA est nettement fluctuante et cette fluctuation se perçoit dans la fosse iliaque externe gauche.

La colonne vertébrale est douloureuse au niveau de l'articulation sacro-vertébrale gauche et la crête sacrée se trouve à sa partie inférieure complètement déviée du côté droit.

On pense à un mal de POTT sacro-vertébral.

La radiographie montre une ostéite nécrosante de la partie gauche de la dernière vertèbre lombaire et de la partie supérieure du sacrum avec fracture consécutive de l'apophyse latérale gauche de la vertèbre lombaire.

Le foyer d'ostéite, dont le maximum siège à l'articulation sacro-iliaque, semble intéresser l'os iliaque comme il intéresse le sacrum.

Pas d'hématozoaires dans le sang.

Pensant à une ostéite sacro-vertébrale avec phlegmon de la fosse iliaque externe, j'ouvre largement au sinus de la crête iliaque, en dehors du péritoine. Il s'écoule une quantité considérable de pus verdâtre.

Le pus est envoyé à l'Institut Pasteur qui répond : « Examen direct : Il s'agit vraisemblablement de pneumocoques. En culture on n'a qu'une poussée très grêle. Identification en cours ».

Quelques jours après, nouvelle intervention au niveau de l'articulation sacro-iliaque. Je découvre un autre phlegmon, mais celui-ci siégeant dans la fosse iliaque interne qu'il remplit.

Issue à nouveau d'une grande quantité de pus verdâtre qui, envoyé à l'Institut Pasteur, est étiqueté « Pneumocoques ». Quelques jours après, l'Institut Pasteur nous fait connaître le résultat desensemencements de ces deux pus dans les termes suivants :

« Les deux pusensemencés ont fourni respectivement les mêmes « résultats : pneumocoques à l'état pur. »

Le malade a fait par la suite des séries d'escharres en rapport avec des lésions médullaires et a fini par mourir. A ce moment, la suppuration était à peu près tarie.

Donc en résumé, il s'est agi d'une ostéite lombo-sacro-coxale ayant déterminé deux phlegmons, l'un de la fosse iliaque externe, l'autre de la fosse iliaque interne qui, sans doute, devaient communiquer par un petit pertuis osseux que nous n'avons pas trouvé.

Ces deux phlegmons étaient des phlegmons à pneumocoques.

Note sur l'état actuel de l'endémicité palustre à Tamatave,

Par F. LEGENDRE.

La distribution de quinine préventive à la garnison de Tamatave ayant été omise volontairement ou involontairement dans la décision ministérielle qui l'accordait aux autres garnisons de la Colonie, je fus envoyé par M. le Médecin Général VIVIE, Directeur du Service de Santé, en vue d'étudier l'état actuel de l'endémicité palustre dans la ville de Tamatave.

Je commençai ma prospection le 7 décembre par l'interrogatoire des divers médecins de la ville tant civils que militaires qui me donnèrent à entendre que, la période précédente ayant été exceptionnellement peu pluvieuse et la saison chaude ne faisant que commencer, l'état sanitaire était particulièrement bon, surtout en ce qui concernait le paludisme. Ainsi le Médecin chef du Régiment n'avait pas eu depuis un mois à effectuer de visite dans les familles européennes de la garnison pour cette affection qui sévit avec le plus d'intensité dans les mois de février, mars et avril. Il est bon toutefois de dire que, malgré la décision ministérielle, les officiers sous-officiers européens et leurs familles prennent assez régulièrement de la quinine préventive grâce en partie à un vieux stock de sulfate de quinine en poudre découvert à l'infirmerie par le Médecin-Lieutenant FIMAYER.

Après entente avec le Colonel commandant le 2^e R. T. M. je profitai d'une visite sanitaire mensuelle pour examiner le sang des tirailleurs de la deuxième compagnie. Tous les examens comme les suivants furent faits sous forme de gouttes épaisses. Les 64 examens furent négatifs. J'examinai également le sang de 15 hommes : infirmiers et malades en traitement à l'infirmerie pour affections diverses : 15 résultats négatifs sur 15. Je ne trouvai donc aucun porteur d'hématozoaire parmi les hommes de troupe.

La femme d'un sous-officier, Européenne, s'étant présentée à la visite et se plaignant d'accès fébriles qu'elle jugeait être du paludisme, je lui pris une goutte de sang qui se montra négative au point de vue hématozoaire.

Je désirais examiner les quelques Européens en traitement à l'ambulance. Son Médecin-chef, le Médecin-Commandant LE COZ, me le déconseilla, aucun malade n'étant en période fébrile, les quelques paludéens (diagnostic purement clinique) étant en traitement depuis plus de 15 jours.

Par contre j'examinai le sang de 20 malades de l'hôpital, indigènes entrés avec le diagnostic de paludisme aigu ou chronique. Par malchance tous étaient en traitement depuis au moins 4 jours pendant lesquels ils avaient reçu des doses de quinine qui dépassaient 4 g. Tous les résultats furent négatifs, 26 autres sangs de malades entrés sous des diagnostics divers furent examinés; 25 furent trouvés négatifs et 1 positif (S. T. M.) celui-ci portait le diagnostic de dysenterie et de polynévrite, 16 consultants du dispensaire spécial attaché à l'hôpital furent examinés et tous trouvés négatifs.

Plus intéressant, au point de vue de la recherche de la densité de l'endémicité palustre, était l'examen des consultants indigènes du dispensaire de Tanambao et de celui de la Goutte de lait. Dans ce dernier 50 lames de sang furent faites chez les adultes. En voici les résultats :

1° Adultes des hauts plateaux ayant de la fièvre : 7.

Négatifs	4
Positifs	2, 1 porteur de S. T. M., 1 de S. et G. T. B.

2° Adultes de race autochtone ayant de la fièvre : 5.

Négatifs	3
Positifs	2 porteurs de S. T. M.

3° Adultes des hauts plateaux n'ayant pas de fièvre : 5.

Négatifs.	5
-------------------	---

4° Adultes de race autochtone n'ayant pas de fièvre : 33.

Négatifs.	31
Positifs	2 porteurs de S. T. M.

50 autres lames de sang furent prises chez les enfants.

1° Enfants des hauts plateaux de 0 à 5 ans ayant de la fièvre : 5.

Négatifs.	3
Positifs.	2 porteurs de S. T. M.

2° Enfants des hauts plateaux de 0 à 5 ans n'ayant pas de fièvre : 14.

Négatifs	14
--------------------	----

3° Enfants des hauts plateaux de 5 à 12 ans ayant de la fièvre : Néant.

4° Enfants des hauts plateaux de 5 à 12 ans n'ayant pas de fièvre : 2.

Négatif	1
Positif	1 porteur de S. T. M.

5° Enfants de race autochtone de 0 à 5 ans ayant de la fièvre : 15.

Négatifs.	9
Positifs.	6 porteurs de S. T. M.

6° Enfants de race autochtone de 0 à 5 ans n'ayant pas de fièvre : 11.

Négatifs	9
Positifs.	2 porteurs de S. T. M.

7° Enfants de race autochtone de 5 à 12 ans ayant de la fièvre : 2.

Négatif.	0
Positifs.	2 porteurs de S. T. M.

8° Enfants de race autochtone de 5 à 12 ans n'ayant pas de fièvre : 2.

Négatifs	2
----------	---

A la consultation de Tanambao, en ce moment, peu de malades viennent pour des affections paludéennes, ainsi le 10 se présentent :

Adultes de race autochtone	2
Négatif.	1
Positif	1 porteur de S. T. M.
Adultes des hauts plateaux	3
Négatif	1
Positifs	2 porteurs de S. T. M.
Enfants des hauts plateaux	2
Négatif	1
Positif	1 porteur de S. T. M.

Ces chiffres sont peu élevés, mais comme je l'ai dit au début de ce rapport, ils correspondent à une saison exceptionnellement peu pluvieuse et au début à peine ébauché de la saison paludéenne comme le démontre la statistique du pourcentage par mois des consultants et des consultations pour paludisme de ce poste médical par rapport aux autres affections.

	Consultants		Consultations	
	Paludisme	Autr. affect.	Paludisme	Autr. affections
Janvier	624	1.581	1.120	2.063
Février	449	1.105	791	2.281
Mars	217	729	657	2.550
Avril	215	909	620	2.424
Mai	333	658	812	2.304
Juin	310	719	681	2.611
Juillet	»	»	»	»
Août	225	766	319	2.794
Septembre	149	814	536	2.647
Octobre	206	885	461	2.155

Enfin une dernière enquête hématologique fut effectuée à l'Ecole des Frères chez leurs élèves européens. Ceux-ci comprennent, reflet de la population moyenne de Tamatave, des enfants allant du blanc le plus pur au noir assez foncé, présentant même quelques représentants de la race jaune (dans ma statistique 5 petits Chinois), 69 enfants furent examinés dont aucun n'accusait une affection fébrile, 68 furent trouvés négatifs; un seul positif, porteur de S. T. M.

La prospection antilarvaire ne fut pas négligée; elle fut facilitée par l'absence presque absolue de collections d'eau stagnante à l'intérieur de la ville, due à la sécheresse relative de la saison et aussi au caractère essentiellement perméable du sol sablonneux. Il faut ajouter qu'une prospection des gîtes dans les jardins et cours est bien menée par le Médecin-chef du B. M. H. le Médecin-Lieutenant Fimayer, assisté d'un gendarme qui ne craint pas de dresser procès-verbal à tout manquement aux prescriptions d'hygiène.

De nombreuses larves d'anophèles furent cependant trouvées dans le lac qui sert d'aboutissement au canal des pangalanes et sur tous les bords de ce canal, situés entre le camp du Smotig et le village indigène. La ponte des anophèles est facilitée dans ces lieux par la végétation aquatique qui pousse sur les bords. Des indications ont été données au Directeur du B. M. H. pour faire faucarder les bords de ce lac et du canal, au moins jusqu'au petit port où aboutissent les pirogues qui apportent les produits de l'intérieur et qui comporte un village d'une certaine importance. Une prospection faite au jardin d'essai de l'Ivoloïna a montré également la présence des larves d'anophèles sur les bords des bras de la rivière qui irriguent le jardin.

La présence assez abondante de ces larves aurait pu faire penser qu'il serait facile de trouver des anophèles adultes dans les habitations qui entourent les gîtes. Des recherches répétées faites à la tombée de la nuit dans les cases du Smotig, dans les bâtiments de l'A. M. I., dans une boutique importante de Chinois ne permirent de trouver que des *Culex*. Une prospection faite dans trois chambres de la caserne du 2^e R. T. M. ne ramena qu'un stégomya. A l'hôtel Lagrave où je logeais, je ne pus découvrir qu'un *Culex*; dans la salle de restaurant, malgré les fenêtres ouvertes et la lumière abondante, je n'ai observé aucun moustique.

Que faut-il conclure de ces observations: que le paludisme sévit moins cruellement à Tamatave qu'il n'est souvent dit; qu'il existe néanmoins et ce sous la forme maligne qui fut la seule rencontrée, sauf une exception chez un immigré des hauts plateaux qui avait sans doute importé son paludisme; que les gîtes à anophèles sont peu nombreux et peuvent être facilement stérilisés soit par faucardage, soit par pulvérisation de mélange de « Vert de Paris ».

Une réserve doit cependant être faite concernant l'époque où ces observations furent effectuées, époque relativement sèche où les anophèles trouvent des conditions défavorables pour la ponte et où l'hivernage n'a pas encore diminué dans des proportions sérieuses la résistance physique des individus. C'est pourquoi, malgré l'état sanitaire extrêmement favorable actuellement des troupes de la garnison de Tamatave, je préconise cependant l'octroi de la quinine préventive à partir du mois de décembre, pour éviter une infestation paludéenne toujours possible, sinon très fréquente.

Service antipaludique de Tananarive.

SÉANCE DU 4 AVRIL 1933

PRÉSIDENT DE M. FONTOYNONT, PRÉSIDENT

Présentations.

M. FONTOYNONT. — Présentations de malades :

1° Troubles graves du développement des membres inférieurs ; probablement d'origine rachitique, chez une fille de 20 ans.

2° Néoplasme de la région temporale.

M. RAHARIJAONA. — Radiographie de calculs vésicaux.

Quelques observations de poliomyélite antérieure aiguë,

Par MONDAIN et d'ANÉLIA.

Nous avons eu l'occasion d'observer en peu de temps, à l'hôpital Colonial de Tananarive, trois cas de poliomyélite antérieure aiguë. Les voici très brièvement résumés :

OBSERVATION I. — C..., garçon de 4 ans. Début par état infectieux avec fièvre élevée, vomissements. Traité sans résultat par 4 injections de quinine, la dernière injection a été, paraît-il, très douloureuse et a produit du gonflement fessier.

Le 4^e jour, la température étant un peu descendue, on essaye de lever l'enfant. Mais il s'affaisse aussitôt, paralysé des membres inférieurs. C'est dans ces conditions qu'on l'hospitalise.

On est d'emblée frappé par la paraplégie flasque de ce jeune garçon, avec troubles moteurs et réflexes accentués, sans troubles sensitifs, sans troubles sphinctériens. La fièvre est tombée, mais l'état général est mauvais. Le malade est abattu, angoissé.

Le lendemain, les muscles du tronc se prennent : l'enfant ne peut s'asseoir. Le soir de ce même jour, paralysie des muscles des épaules, des muscles du cou. Quand on saisit l'enfant par le corps, tout est flasque. C'est le polichinelle classique.

Partout, paralysie flasque, avec troubles exclusivement moteurs. Syndrome de poliomyélite antérieure aiguë, à marche ascendante, type LANDRY.

Par la suite, régression lente, mais progressive, avec localisation élective sur le membre inférieur droit et sur les muscles de l'épaule gauche.

OBSERVATION II. — CH..., Fillette de 9 ans. Aurait eu, 10 jours avant son arrivée à l'Hôpital de Tananarive, un épisode fébrile, avec troubles digestifs, étiqueté paludisme et soigné sans succès à la quinine.

A son entrée dans notre service, température à 37°8. Réaction méningée indiscutable, avec raideur de la nuque, KERNIG, constipation, troubles vaso-moteurs. La ponction lombaire montre qu'il ne s'agit pas de méningite nettement caractérisée.

Les membres inférieurs sont repliés en chien de fusil, mais à leur exploration complète on s'aperçoit que cette fillette est atteinte en réalité de paraplégie flasque avec troubles exclusivement moteurs. De plus, les muscles de l'épaule gauche sont parésiés. Pas de troubles sensitifs. Pas de troubles sphinctériens. Régression très rapide, en 2 ou 3 jours, des phénomènes méningés et paralytiques. Localisation, mais avec parésie légère seulement, au niveau du membre inférieur gauche, des muscles de l'épaule et de l'avant-bras gauche.

OBSERVATION III. — B... RENÉE, 2 ans. Début 10 jours auparavant par température élevée. L'enfant reçoit 3 injections de quinine qui paraissent faire céder la température, mais 48 h. après, le matin au réveil, l'enfant ne peut plus se lever et ses efforts pour se mettre debout sont inutiles.

A l'examen, 10 jours après ce début, on constate au niveau du membre inférieur droit, une paralysie flasque motrice avec hypotonicité musculaire, perte des réflexes, aucun trouble sensitif. L'examen électrique montre au membre inférieur droit une inexcitabilité totale au faradique et au galvanique. Même constatation au point de vue réaction électrique au niveau du membre inférieur gauche, sauf pour le territoire du sciatique poplitée externe qui demeure excitable, mais d'excitabilité diminuée.

Nous sommes en droit de conclure que cette enfant a fait un syndrome de poliomyélite antérieure aiguë, avec localisation prédominante au membre inférieur droit.

A propos de ces observations, nous croyons devoir faire les remarques suivantes :

a) Le syndrome paraît relativement fréquent à Madagascar. Déjà signalé en 1924 par MM. FONTOYNOT et RAHARIJAONA, il semble, au début de cette année, en recrudescence nette. Il frappe surtout les enfants Indigènes des hauts-plateaux, et l'hôpital indigène de Tananarive reçoit assez fréquemment des petits malades atteints de séquelles de paralysie infantile. Il faut donc savoir y penser.

b) Il y aurait un gros intérêt à en établir précocement le diagnostic, pour l'institution du traitement qui n'a guère de chance de réussite que tout au début de l'affection, l'isolement rapide des malades, qui éviterait des contaminations familiales.

Or, ce diagnostic de début est rarement fait. Dans presque tous les cas, l'étiquette portée sur le syndrome fébrile est « paludisme » ; on institue un traitement par injections quininiques, et quand la paralysie des membres inférieurs survient, les parents des malades invariablement accusent la quinine et le médecin.

Nous aimerions qu'il soit fait plus souvent l'examen du sang pour recherche d'hématozoaires avant l'institution du traitement par la quinine, et nous rappelons quelques signes qui peuvent aider au diagnostic au début de l'affection :

L'angine rouge, légère, trop légère pour expliquer à elle seule l'état infectieux de début. Les myalgies assez accusées, et l'un de nos malades en présentait de très nettes. Les signes méningés surtout, en général discrets. La ponction lombaire faite dès le début dans ces cas donnerait un liquide clair, mais une forte réaction cellulaire à polynucléaires d'abord, à mononucléaires ensuite. Enfin, ne pas omettre l'étude de la réflectivité qui peut parfois, dès le début, faire prévoir une paralysie commençante.

c) A la période des paralysies constituées, le diagnostic s'impose pour peu que l'on fasse un examen sérieux. Il ne faut pas confondre les séquelles paralytiques de la poliomyélite avec les paralysies par névrite sciatique due aux injections mal faites de quinine. Nous rappelons que, dans la poliomyélite, la paralysie est uniquement motrice, sans aucun trouble sensitif, avec atrophie musculaire rapide.

d) Quand au traitement, en dehors du sérum de PETTIT ou du sérum de convalescent, nous sommes bien désarmés. Thérapeutique non spécifique des virus neurotropes (uroformine, salicylate de soude).

La méthode de Bordier appliquée à l'un de nos petits malades a semblé activer la régression des paralysies très diffuses dont il était atteint.

Note sur la diphtérie à Tananarive,

Par J. ROBIC.

La diphtérie sévit à Tananarive à l'état endémo-épidémique pendant toute l'année. Elle donne lieu à de petites poussées épidémiques, suivies de rémission. C'est bien l'allure trainante et capricieuse qui lui est reconnue dans tous les pays.

On admet généralement qu'en Europe cette maladie, sans avoir absolument le caractère saisonnier, est cependant nettement favorisée par le froid, avec prédilection pour l'hiver et le printemps.

Sur les hauts plateaux de Madagascar, il n'en est pas absolument ainsi. On voit beaucoup plus malaisément l'influence saisonnière.

Cette année, il y a eu rémission complète de la maladie pendant l'hiver (juin, juillet, août, septembre). Au contraire, réapparition de la maladie à la saison chaude (décembre, janvier, février).

Nous avons déjà observé pareils faits en 1929.

Ces constatations ont leur intérêt, car elles donnent, à notre avis, l'explication de quelques échecs de la sérothérapie antidiphtérique qui viennent d'être enregistrés ici.

Voici les faits : en l'espace de deux semaines (février), la diphtérie a causé le décès de quatre enfants, dont un Européen et trois Indigènes. Tous ces enfants avaient reçu du sérum. Il y avait lieu de se demander s'il s'agissait d'une diphtérie particulièrement virulente.

L'explication est beaucoup plus simple. On ne pense pas assez à la diphtérie en saison chaude, parce que les autres affections des voies respiratoires sont, à cette époque, peu nombreuses et ne portent pas à surveiller la gorge des petits malades — ou alors l'examen est fait trop tard.

Nous en voyons la preuve par les chiffres suivants que nous relevons sur les registres de laboratoire.

Mois de février : six examens de gorge seulement ont été pratiqués pour les enfants Indigènes. Cinq ont été reconnus positifs. Trois décès.

Trois examens ont été pratiqués pour les enfants Européens. Deux ont été reconnus positifs. Un décès.

C'est un pourcentage de résultats positifs considérable, et qui n'est atteint en aucune autre saison de l'année.

On peut conclure qu'il y a eu surprise, d'où diagnostic fait tardivement et sérothérapie commencé trop tard : échec.

Dans la suite, une fois l'alerte donnée, les examens de gorge sont demandés beaucoup plus souvent et plus tôt, et des doses très moyennes de sérum amènent la guérison.

Le danger de l'apparition de la diphtérie en n'importe quelle saison est à retenir.

Il nous conduit à revenir sur les conclusions de 1929. Il faut multiplier les examens aux consultations des dispensaires de la Croix Rouge et dans l'entourage des malades déjà reconnus.

Enfin, il faudrait faire bénéficier les enfants Indigènes de la vaccination antidiphtérique, déjà largement répandue à Tananarive chez les enfants Européens.

Institut Pasteur de Tananarive.

Rapport sur l'état actuel de l'endémie palustre

à Fianarantsoa, 65

Par F. LEGENDRE.

En raison du transfert d'une partie des troupes du 2^e R. M. M. de Tamatave à Fianarantsoa, il a été jugé nécessaire d'étudier sur place l'état actuel de l'endémie palustre dans cette dernière localité.

1^o ETUDE DU RÉSERVOIR DE VIRUS

Malades examinés à la consultation de l'Hôpital.

A. — *Betsiléos* :

a) Adultes n'ayant pas d'accès fébriles :

18 examinés : 18 négatifs.

b) Adultes ayant des accès fébriles :

6 examinés : 2 négatifs

4 positifs = 2 porteurs de S. T. M.

2 porteurs de S. T. B.

c) Enfants de 0 à 12 ans :

3 examinés : 2 négatifs

1 positif = porteur de S. T. B.

d) Enfants de 0 à 12 ans ayant des accès fébriles :

2 examinés : 1 négatif

1 porteur de S. T. B.

B. — *Hovas* :

a) Adultes sans accès fébriles :

7 examinés : 6 négatifs

1 porteur de S. T. B.

b) Adultes avec accès :

2 examinés : 2 négatifs.

c) Enfants sans accès :

2 examinés : 2 négatifs.

d) Enfants avec accès :

Néant.

Du sang fut également pris à tous les malades en traitement à l'Hôpital et à la Maternité. Malheureusement, ceux qui étaient soupçonnés d'être atteints de paludisme avaient été traités comme il convient d'ailleurs, à la quinine, ce qui faussera les résultats.

Maternité :

a) Malades avec accès :

3 examinés : 3 négatifs.

b) Malades sans accès :

19 examinés : 19 négatifs.

Hôpital :

a) Enfants sans accès :

27 examinés : 25 négatifs

2 positifs = 1 porteur de G. T. M.

1 porteur de S. T. M.

b) Adultes sans accès :

11 examinés : 10 négatifs

1 porteur de S. T. M.

c) Malades ayant des accès fébriles :

11 examinés : 10 négatifs

1 porteur de S. T. M.

Ecole officielle du Zoma :

Enfants pris au hasard, se portant suffisamment bien pour se rendre en classe :

108 examinés : 94 négatifs

14 porteurs de S. T. M. = 12,95 0/0.

Ce pourcentage de 12,95 0/0 est assez élevé et montre une atteinte grave de la population par le paludisme, moins toutefois qu'il y a quelques années, puisque le rapport du docteur CLOITRE de 1929 parle d'un index hématologique de 61 0/0 chez les enfants Indigènes.

2° ETUDE DE L'AGENT VECTEUR

Deux espèces d'Anophèles ont été identifiées. Ce sont l'*A. squamosus*, de grande taille et sombre et l'*A. costalis*, plus petit et plus clair. Celui-ci est en nombre plus élevé.

Certains quartiers sont nettement plus infectés que d'autres. Cela tient d'un côté à leur configuration, et d'un autre aux travaux d'assèchement plus difficiles à effectuer qu'ailleurs.

Ceux où le plus grand nombre de larves d'anophèles fut rencontré sont ceux de l'abattoir, du lac Anosy et du jardin d'essai voisin, d'Antsahamaitsy, d'Ambohibory, de Tsaramandroso où doivent demeurer les troupes, d'un autre côté, Antarandolo et Besorohitra, de même à Antambohobe derrière l'hôpital.

Dans tous ces quartiers, de nombreux moustiques adultes, appartenant presque tous à l'espèce *A. costalis*, furent capturés à la tombée de la nuit dans les cases indigènes, les maisons européennes et même certains bâtiments de l'hôpital. Les plus nombreux furent rencontrés dans les habitations qui vont servir aux tirailleurs du 2^e R. M. M.

Par contre, le quartier de la nouvelle ville, situé sur une hauteur, bien ventilé, en paraît à peu près dépourvu au point que les Européens qui l'habitent en grande partie ont abandonné leur moustiquaire.

Les raisons de cette pullulation des moustiques sont d'abord le caractère particulièrement humide de Fianarantsoa et ensuite sa configuration toute en reliefs et en dépressions. Les rizières ont bien été interdites dans l'intérieur du périmètre urbain, et le grainage des terrains amorcé, mais celui-ci est très nettement insuffisant. D'anciens terrains de riz, laissés à eux-mêmes ou insuffisamment drainés, comportent toujours, à Fianarantsoa, de nombreuses sources qui amènent une infiltration générale de la terre arable peu épaisse, reposant sur une couche de latérite imperméable. En fait, on crée de véritables champs d'élévation de larves d'anophèles qui affectionnent particulièrement cette eau claire et peu courante dans une végétation horizontale et peu dense comme celle du chiendent qui envahit ces terrains. Moins dangereux, mais pouvant servir éventuellement de gîtes à larves d'anophèles, quoique ils le soient plus fréquemment à larves de culex, sont les trous laissés par les fabricants de briques, si nombreux dans tout l'intérieur de la ville de Fianarantsoa, qu'ils frappent immédiatement l'esprit de l'observateur le moins prévenu de leur danger.

Les moyens à préconiser pour remédier à ces dangers sont difficiles à exécuter dans des régions basses et sans écoulement possible comme celles du lac Anosy, d'Ambohiboro, d'Antsahamaitso. Ils ne présentent pas de grosses difficultés dans les parties situées au Sud et à l'Est de la vieille ville et qui sont d'ailleurs les plus importantes et appelées à se développer. Elles sont, en effet, constituées par une série de collines et de crêtes qui se regardent toutes et leurs eaux s'écoulent vers un seul thalweg, celui de la vallée où se

construit actuellement la gare. Il suffirait d'augmenter la largeur des drains centraux de toutes ces vallées et de créer un nombre suffisant de drains collatéraux, restant bien entendu que ceux-ci ne seraient pas laissés à eux-mêmes, car, se couvrant rapidement de végétation, ils deviennent plus dangereux, comme c'est le cas actuellement. Il faudrait aussi augmenter la largeur du canal central de dérivation qui se jette dans la Tsiandanitra, affluent de la Matsiatra. Ces travaux ne nécessiteraient aucun frais de matériel, seulement la main-d'œuvre trouvée sur place et qui est spécialisée dès l'enfance dans ces travaux d'écoulement d'eau, par suite de la captation des sources en vue de l'irrigation ou de l'assèchement de leurs rizières. Mais il faudrait autre chose : que l'Administration incite les propriétaires de ces anciennes rizières à cultiver leurs terrains et à les transformer en jardins potagers comme cela s'est fait progressivement à Tananarive. L'Indigène y trouverait un double profit, pécuniaire en vendant une partie de ses légumes et aussi sanitaire en apprenant à varier son ordinaire et à acquérir les vitamines qui lui manquent ? Cette transformation de ses habitudes ne se ferait pas en un jour, mais l'exemple de Tananarive prouve que ce n'est pas une utopie et que les Indigènes bien conseillés par leurs notables, eux-mêmes stylés par des « kabary » appropriés, comprennent vite leur intérêt. Dans ces jardins, il ne serait nécessaire que de limiter le nombre des puisards servant à l'arrosage et à entretenir les petits canaux d'irrigation. Pour les trous de briques qui foisonnent dans l'intérieur du périmètre urbain, l'Administrateur-Maire a déjà fait un arrêté demandant leur suppression, leur comblement et l'interdiction d'en confectionner de nouveaux. Cet arrêté est soumis à l'approbation du Gouvernement Général.

Enfin, il serait nécessaire que le bureau d'hygiène de Fianarantsoa fut doté d'une équipe de deux agents antilarvaires qui, sous la direction du Médecin-Chef, pourrait effectuer les petites mesures antilarvaires dont la principale serait l'expansion de poudres larvicides (Stoxal et surtout Vert de Paris) sur toutes les masses d'eau impossibles à drainer et où des puisées effectuées par eux auraient démontré la présence de larves d'anophèles. La direction du service antipaludique pourrait éduquer ces équipiers et leur montrer le fonctionnement de quelques appareils très simples (tamiseurs, mélangeurs de Hacket, appareils de pulvérisation) seuls nécessaires à l'emploi de ces poudres.

Dans une population aussi impaludée que celle de Fianarantsoa, il serait évidemment à souhaiter que l'on puisse instituer la prise de quinine préventive chez tous les enfants des écoles au moins, mais le coût d'un pareil traitement dépasse les possibilités actuelles du budget de l'A.M.I. Qu'au moins il soit procédé au dépistage du

plus grand nombre possible de porteurs d'hématozoaires et à leur traitement énergique par une médication quinique judicieuse et contrôlée par l'examen microscopique. Dans ce but, il serait utile d'avoir, dans des centres de l'importance de Fianarantsoa qui, ne l'oublions pas, est appelé à se développer grandement, un médecin malgache qui aurait acquis à la direction du service antipaludique une spécialisation suffisante pour suppléer dans cette branche de l'hygiène le médecin inspecteur européen.

Service antipaludique de Tananarive.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNEOUD.